

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ EEG LENTE AU COURS DU SOMMEIL LENT  
ET DE LA MÉMOIRE PROCÉDURALE CHEZ DES ADULTES  
NEUROTYPQUES ET DES ADULTES AVEC UN TROUBLE DU SPECTRE DE  
L'AUTISME

ESSAI DOCTORAL  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
ANNIE-CLAUDE ROCHETTE

MAI 2016

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.03-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Avant de prendre la décision d'amorcer des études doctorales, je n'avais aucune idée de la profession que je voulais exercer. Vers la fin de mon baccalauréat, j'ai eu la chance d'avoir un professeur qui a su me faire découvrir avec passion et humour le domaine de la neuropsychologie. Cet homme a éveillé en moi un intérêt profond pour cette discipline et m'a encouragée à m'inscrire au doctorat. Dr Walter Marcantoni, merci d'avoir eu un tel impact dans ma vie!

Un an après mon entrée au doctorat, Dr Roger Godbout acceptait de me prendre sous son aile, et ce, au moment où je pensais devoir arrêter mes études. Tout au long de ce périple, il m'a guidée avec beaucoup de savoir-faire et savoir-être. Il a su être attentif et encadrant, tout en me permettant de développer mon autonomie dans le domaine de la recherche. Roger, tu as été un mentor hors pair. Merci d'avoir partagé non seulement tes connaissances et ta rigueur intellectuelle, mais également certains faits vécus qui m'ont mené à des prises de conscience importantes. Ce fut pour moi un grand honneur de partager cette aventure avec toi!

Dre Isabelle Soulières s'est jointe à l'équipe en cours de route afin de me permettre de mener mes études à terme. Bien qu'elle soit arrivée plus tardivement dans mon parcours doctoral, elle s'est impliquée avec enthousiasme dans mon projet. Son travail a été d'une grande minutie et ses commentaires ont eu un impact significatif sur le contenu de ce travail. Merci, Isabelle, d'avoir fait partie du voyage!

Tout au long de mes études doctorales, j'ai eu la chance et le plaisir de côtoyer une équipe exceptionnelle sur laquelle j'ai toujours pu compter. Un merci spécial à Élyse Chevrier pour sa réceptivité, sa rigueur et son soutien. Merci à Marjolaine Chicoine

pour sa disponibilité et son efficacité. Aux anciennes du labo, Sophie Tessier et Andréane Lambert, merci de m'avoir montré le chemin de la réussite.

L'accomplissement de mes études doctorales n'aurait pu être possible sans le soutien des membres de ma famille. Votre amour inconditionnel m'a permis de vivre pleinement cette aventure des huit dernières années et de m'accomplir dans un domaine que j'affectionne particulièrement. J'ai trouvé ma voie, parce que vous avez tout fait pour me permettre de la trouver! Merci du plus profond de mon coeur!

Merci à mon amour pour son soutien, sa confiance en moi et les leçons de vie qu'il m'inspire. Nic, je t'admire énormément pour tous les projets que tu mènes à terme avec brio. Tu me donnes la force dont j'ai besoin pour atteindre les plus hauts sommets!

Merci aussi à mes amis d'avoir partagé avec moi misères, frustrations et succès! Un merci particulier à mon amie de longue date, Andrélise. Merci d'être une amie si fidèle, de me comprendre si bien et de partager avec moi des fous rires qui font de tous les moments passés ensemble, de bons souvenirs!



## DÉDICACE

À mon père,  
cet éternel optimiste  
qui a toujours cru que je pouvais réaliser  
tout ce dont j'avais envie.

À ma mère,  
cette présence rassurante  
qui a toujours pris soin de tout mettre en place  
pour me permettre de réaliser mes rêves.

À mon frère,  
cette nature tranquille  
qui supporte inconditionnellement  
chacune de mes décisions.

À mon amour,  
cet être exceptionnel  
qui m'accompagne à chaque instant  
et qui me donne la force de tout traverser.

À ma meilleure amie,  
sans qui rien ne serait pareil.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ii
DÉDICACE.....	iv
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	x
RÉSUMÉ (FRANÇAIS).....	xi
RÉSUMÉ (ANGLAIS).....	xiii
CHAPITRE I	
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE II	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
2.1 Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) .....	3
2.1.1 Définition du TSA .....	3
2.1.2 Prévalence du TSA .....	4
2.1.3 Principaux troubles concomitants.....	4
2.2 Étiologie du TSA.....	6
2.2.1 Histologie.....	6
2.2.2 Biochimie.....	7
2.2.3 Neuroanatomie.....	8
2.2.4 Électroencéphalographie.....	9
2.2.5 Imagerie .....	11
2.2.6 Neuropsychologie .....	13
2.3 La mémoire procédurale sensori-motrice .....	15
2.3.1. Définition.....	15
2.3.2. Les réseaux neuronaux impliqués dans l'apprentissage procédural .....	15
2.3.3 La mémoire procédurale sensori-motrice dans le TSA .....	16
2.4 L'électroencéphalographie et le sommeil.....	17

2.4.1 Genèse de l'EEG.....	17
2.4.2 L'analyse spectrale de l'EEG .....	17
2.4.3 Stades de sommeil et cycles de sommeil .....	18
2.4.4 Le sommeil des personnes ayant un TSA.....	19
2.4.5 Le cycle éveil-sommeil.....	20
2.4.6 Genèse de l'onde Delta.....	22
2.4.7 L'activité Delta : reflet de l'organisation cérébrale au cours du développement .....	23
2.4.8 L'activité Delta pendant le sommeil lent dans le TSA .....	24
2.5 Sommeil et performance cognitive.....	25
2.5.1 Sommeil et mémoire.....	25
2.5.2 L'activité Delta et son lien avec l'encodage des informations chez les personnes neurotypiques.....	26
2.5.3 L'activité Delta et son lien avec l'encodage des informations chez les personnes ayant un TSA. ....	27
CHAPITRE III	
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	29
CHAPITRE IV	
ARTICLE: NREM sleep EEG activity and procedural memory: A comparison between young neurotypical and autistic adults without sleep complaints.....	32
CHAPITRE V	
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	81
5.1 Étude de l'activité EEG Delta au cours du sommeil lent chez les adultes avec un TSA.....	81
5.2 Performance à la tâche procédurale chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques. ....	87
5.3 Étude de l'activité EEG Delta et de la performance sensori-motrice.....	89
5.4 Étude de l'activité EEG Delta et de l'encodage procédural .....	89
5.5 Limites de la thèse .....	90
CHAPITRE VI	
CONCLUSION.....	92
RÉFÉRENCES.....	93

## LISTE DES FIGURES

Figure		Page
 CHAPITRE II		
Figure 1	Boucle de rétroaction thalamo-corticale:.....	21
 CHAPITRE IV		
Figure 1	Distribution of absolute Delta EEG activity across the night in the prefrontal region of the brain in typically-developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	68
Figure 2	Absolute Delta activity during stage 2 sleep in the posterior regions of the brain in typically-developed individual (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	69
Figure 3	Absolute Delta activity during Slow-Wave Sleep in the posterior regions of the brain in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	70
Figure 4	Relative Delta activity (%) during Slow-Wave Sleep in the posterior regions of the brain in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	71
Figure 5	Learning and performance indices in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants on a sensory-motor procedural memory task.....	72

Figure 6	Correlations between relative Delta activity and the learning index of the sensory-motor procedural memory task in the TYP group.....	73
Figure 7	Correlations between relative Delta activity during stage 2 of sleep and the performance index on the sensory-motor procedural memory task in the Autistic Spectrum Disorder (ASD) group.....	74
Supp Figure 1	Absolute Delta activity during stage 2 sleep along the antero-posterior axis in typically developed control (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	79
Supp Figure 2	Absolute Delta activity during Slow-Wave Sleep along the antero-posterior axis in typically developed control (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants.....	80

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
---------	------

### CHAPITRE IV

Table 1.	Characteristics of study participants.....	63
Table 2.	Sleep parameters of study participants.....	64
Table 3.	Correlations Between relative Delta EEG activity during stage 2 of sleep and the learning index in the TYP group.....	65

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

DSM-IV-TR	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 <sup>th</sup> edition - text revised
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition
EEG	Électroencéphalographie, électroencéphalographique, électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
mV	Millivolt
NIH	National Institute of Mental Health
PPSE	Potentiels post-synaptiques excitateurs
PPSI	Potentiels post-synaptiques inhibiteurs
QI	Quotient intellectuel
SL	Sommeil lent (stades 2-3-4)
SLP	Sommeil lent profond (stades 3-4)
SP	Sommeil paradoxal
TDA/H	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TED	Trouble envahissant du développement
TEP	Tomographie par émission de positons
TSA	Trouble du spectre autistique
VBM	Voxel-based morphometry
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children



## RÉSUMÉ (FRANÇAIS)

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble développemental dont la compréhension demeure limitée. Alors que des résultats d'études histologiques et neuroanatomiques pointent vers une organisation thalamo-corticale atypique de la région frontale dans cette population, peu d'études électroencéphalographiques (EEG) pendant le sommeil ont été réalisées. Le sommeil, en plus de partager avec l'éveil des substrats neurophysiologiques communs, permet d'étudier le fonctionnement cérébral alors que le cerveau est libre de l'influence des stimuli environnementaux. L'activité EEG Delta est une activité qui se présente en sommeil lent (SL; stade 2 et sommeil lent profond) et qui reflète l'activité synchrone à l'intérieur de l'organisation thalamo-corticale du cerveau. Il s'agit d'une activité EEG se présentant de façon plus proéminente dans la région frontale du cerveau. Elle peut être utilisée pour investiguer, de façon non-invasive, le fonctionnement des connexions thalamo-corticales dans le TSA, notamment dans la région frontale.

L'analyse de l'activité EEG Delta dans un groupe de jeunes adultes ayant un TSA et dans un groupe de jeunes adultes neurotypiques, sans trouble concomitant et sans plainte de trouble de sommeil, a été effectuée. Dans la région frontale, l'activité Delta s'est avérée similaire chez les personnes ayant un TSA et chez les personnes neurotypiques, suggérant que les atypies relevées aux niveaux histologiques et neuroanatomiques dans la région frontale n'affectent pas le fonctionnement des connexions thalamo-corticales dans cette région. Une diminution de l'activité EEG Delta a cependant été notée dans la région pariéto-occipitale chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques, reflétant une organisation atypique des connexions thalamo-corticales dans cette région chez les personnes ayant un TSA. Ce résultat est cohérent avec l'idée d'une implication du système visuel dans la pathophysiologie du TSA.

Selon l'*Active Consolidation System Hypothesis*, l'activité EEG Delta pendant la nuit pourrait avoir le rôle de libérer les structures à l'intérieur desquelles les mémoires ont été temporairement stockées pendant le jour, permettant ainsi à ces structures d'être disponibles pour l'encodage de nouvelles mémoires le jour suivant. Jusqu'à aujourd'hui, la littérature a démontré que l'activité EEG Delta facilite l'encodage des nouvelles mémoires *déclaratives*, mais il n'est pas clair s'il existe un lien similaire de l'activité EEG Delta avec l'encodage de mémoires *procédurales*. Ainsi, le deuxième segment de cet essai porte sur le lien entre l'activité EEG Delta et l'encodage d'une tâche procédurale sensori-motrice (tâche de poursuite rotative), chez des personnes neurotypiques et chez des personnes ayant un TSA. Les résultats montrent que l'activité EEG Delta, particulièrement pendant le stade 2, corrèle positivement et de façon significative avec l'encodage d'une tâche procédurale pour les deux groupes de



participants. Chez les personnes neurotypiques, cette association a été retrouvée dans tout le cortex. Les personnes ayant un TSA ont appris la tâche procédurale aussi bien que les personnes neurotypiques (courbe d'apprentissage similaire), mais seule l'activité Delta dans la région occipitale a été associée à l'apprentissage de la tâche procédurale dans ce groupe de participants. Ceci s'inscrit bien dans l'idée que les personnes ayant un TSA s'appuient davantage que les personnes neurotypiques sur la région occipitale lors de tâches cognitives comportant une composante visuelle. D'autre part, alors que la performance globale (i.e., performance moyenne à la tâche) des personnes ayant un TSA était significativement inférieure à celle des personnes neurotypiques, l'activité EEG Delta a facilité la performance à la tâche procédurale seulement dans le groupe de participants ayant un TSA. Ces résultats s'ajoutent à la littérature qui suggère que les personnes ayant un TSA utilisent des réseaux neuronaux différents des personnes neurotypiques.

MOTS CLÉS : AUTISME, SOMMEIL, EEG, ACTIVITÉ SPECTRALE, DELTA, MÉMOIRE PROCÉDURALE, ENCODAGE.

## RÉSUMÉ (ANGLAIS)

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental condition that is still not totally understood. As histological and neuroanatomical studies point towards an atypical thalamo-cortical organization in the frontal region of the brain, a very few electroencephalographic (EEG) studies have been performed during sleep. Sleep and diurnal functioning share the same neurophysiological substrate, but sleep has the advantage of allowing a study of the brain without any interference from environmental stimuli. Delta EEG activity is present during non-rapid eye movement (NREM) sleep (stage 2 and slow-wave sleep) and is thought to reflect the synchronized activity within the thalamo-cortical organization of the brain. This activity presents itself more prominently in the frontal region of the brain. It can be used as a non-invasive tool to investigate the functioning of the thalamo-cortical connections, especially in the frontal region.

Delta EEG activity has been investigated with a group of young adults diagnosed with ASD and with a group of typically-developed young adults participants (TYP), both groups free from comorbid disorder and from any complaint of sleep problems. In the frontal region, Delta EEG activity in the ASD group was similar to TYP, suggesting that anomalies found at histological and neuroanatomical levels did not affect the functioning of thalamo-cortical connections in this region. However, the ASD group showed a diminished Delta EEG activity over the parieto-occipital region compared to the TYP group, suggesting an atypical thalamo-cortical organization in this region of the brain for people with ASD. This result is coherent with the idea that the visual system is implicated in the pathophysiology of ASD.

According to the *Active Consolidation System Hypothesis*, Delta EEG activity during the night could have the function of freeing the brain structures in which the memories have been temporary stocked during the day. This would allow these structures to become available for the encoding of new memories during the next day. Until today, literature suggested that Delta EEG activity facilitates the encoding of *declarative* memory, but such an association between Delta activity and *procedural* memory is uncertain. Therefore, the second segment of this project has the objective of verifying if Delta EEG activity is linked to the encoding of a sensory-motor procedural task (rotary pursuit task), in a TYP and in an ASD group. Results show that Delta EEG activity, especially during stage 2, correlates positively and significantly with the encoding of a procedural task in the TYP and ASD groups. For TYP participants, this association was found almost all over the cortex. Participants with ASD learned the task as well as TYP (similar learning slope), but the Delta activity was found to correlate with learning only in the occipital region in this group of participants. This finding is coherent with the idea that people with ASD rely on

the occipital region more than the TYP participants do in cognitive tasks involving a visual component. On the other hand, while the overall performance (i.e., average performance at the task) of people with ASD was significantly inferior to the performance of the TYP, Delta EEG activity eased the performance in the ASD group only. This result adds up to the literature suggesting that people with ASD use different neuronal networks compared to TYP.

KEYWORDS: AUTISM, SLEEP, EEG, SPECTRAL ACTIVITY, DELTA, PROCEDURAL MEMORY, ENCODING.

## CHAPITRE I

### INTRODUCTION

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est une condition neurodéveloppementale habituellement diagnostiquée pendant la petite enfance. Il s'agit d'un trouble neurologique qui s'explique en partie par une composante génétique, mais dont la compréhension demeure très limitée. Des atypies cérébrales susceptibles d'expliquer le trouble ont été relevées dans différentes régions du cerveau, sans pour autant permettre une véritable compréhension de la problématique. Alors que plusieurs chercheurs ont tenté de comprendre le TSA par des études histologiques, neuroanatomiques, biochimiques, génétiques, neuropsychologiques et d'imagerie, relativement peu d'études électroencéphalographiques (EEG) ont été réalisées. Or, selon la National Institute of Mental Health (NIH), l'activité cérébrale enregistrée à l'EEG pendant le sommeil fait partie des biomarqueurs potentiels pour comprendre le TSA (Grabb, 2014).

L'activité EEG Delta est une activité EEG qui caractérise le sommeil lent (SL) et qui reflète la capacité des neurones thalamo-corticaux à s'activer et s'inactiver de façon synchrone. Elle peut donc permettre d'investiguer le fonctionnement thalamo-cortical pendant le sommeil, soit un état de vigilance pendant lequel l'activité du cerveau est générée de façon endogène et libre de l'influence des stimuli environnants. Nous investiguerons donc la topographie de l'activité Delta pendant le SL chez des adultes neurotypiques et chez des adultes ayant un TSA sans déficience intellectuelle, sans troubles concomitants et sans plaintes de sommeil, de sorte à documenter le fonctionnement thalamo-cortical dans cette population et de permettre une meilleure compréhension du TSA.

Le rôle du SL et de l'activité Delta dans la consolidation de la mémoire est assez bien établi dans la littérature, mais très peu d'études se sont intéressées au rôle du SL et de

l'activité Delta dans l'encodage de nouvelles mémoires. Pourtant, des évidences suggèrent que l'activité Delta pourrait avoir le rôle de libérer les structures dans lesquelles les informations ont été temporairement stockées pendant la nuit, de sorte à les rendre à nouveau disponibles pour la mémorisation d'informations le lendemain (Born et Wilhelm, 2012; Rasch et Born, 2013). Des études récentes ont montré une association entre l'activité Delta et l'encodage d'informations déclaratives. Le lien entre l'activité Delta et l'encodage de mémoires procédurales a été réfuté à deux reprises, suggérant que les mécanismes sous-jacents à la formation de mémoires déclarative et procédurale sont différents. Cependant, des considérations méthodologiques pourraient avoir influencé les résultats obtenus dans ces études. Ainsi, dans un deuxième temps, nous nous intéressons à une possible relation entre l'activité Delta et l'encodage de la mémoire procédurale sensori-motrice chez les adultes neurotypiques et chez les adultes ayant un TSA, afin de documenter les mécanismes sous-jacents à l'encodage de la mémoire procédurale dans ces deux populations.

## CHAPITRE II

### CONTEXTE THÉORIQUE

#### 2.1 Le trouble du spectre de l'autisme (TSA)

##### 2.1.1 Définition du TSA

*Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)* définit le TSA par un déficit de la communication et des interactions sociales et par des comportements ou des intérêts répétitifs, stéréotypés et restreints (American Psychiatric Association, 2013). Les interactions sociales sont marquées par : 1) un déficit dans la réciprocité sociale et émotionnelle, 2) une difficulté à utiliser les comportements non-verbaux dans les interactions sociales et 3) une difficulté à développer, maintenir et comprendre les relations sociales. Les comportements et intérêts répétitifs et restreints peuvent se manifester par : 1) une utilisation répétitive et stéréotypée des objets, des mouvements ou du langage, 2) une adhérence inflexible aux routines, un manque de flexibilité ou des comportements verbaux ou non-verbaux ritualisés, 3) des intérêts très restreints et anormaux en intensité et 4) une hyper- ou hypo-réactivité aux stimuli sensoriels, ou des intérêts inhabituels envers les stimuli sensoriels environnementaux (American Psychiatric Association, 2013).

Dans le DSM-5, le TSA regroupe sous une seule entité diagnostique trois des conditions anciennement décrites indépendamment dans le DSM-IV sous la rubrique des Troubles envahissants du développement (TED), soit le trouble autistique, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement non-spécifié (American Psychiatric Association, 2013).

### 2.1.2 Prévalence du TSA

Le TSA affecte environ 0.65% de la population et toucherait environ cinq garçons pour une fille (Fombonne, Zakarian, Bennett, Meng et McLean-Heywood, 2006; Fombonne, 2009). Environ 70% des personnes ayant un TSA n'ont pas de déficience intellectuelle (Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Fombonne 2003). Puisque le TSA perdure tout au long de la vie (American Psychiatric Association, 2013; Shattuck *et al.*, 2007), il n'y a pas de raison de croire que la prévalence serait différente entre les populations infantiles et adultes. Bien que les statistiques aient pu laisser croire que le TSA était une condition rare, les études les plus récentes démontrent que le nombre de cas diagnostiqués augmente depuis les années 1960. Cet accroissement ne semble pas dû à une augmentation réelle des cas de TSA dans la population générale, mais plutôt à d'autres facteurs tels que la diffusion de l'information dans la population, une meilleure maîtrise des pratiques diagnostiques et l'inclusion de cas légers et de cas avec déficience intellectuelle dans les études épidémiologiques (Fombonne, 2009; Lenoir *et al.*, 2009). On prévoit par ailleurs une diminution d'environ 17% de la prévalence des cas de TSA avec la venue du DSM-5, et ce, principalement en raison de la création d'une nouvelle catégorie diagnostique nommée « *Social (pragmatic) Communication Disorder* » (Kim *et al.*, 2014).

### 2.1.3 Principaux troubles concomitants

Le trouble d'anxiété serait l'une des problématiques les plus fréquentes chez les adultes ayant un TSA, avec une prévalence d'environ 50% (Buck *et al.*, 2014; Hofvander *et al.*, 2009; Joshi *et al.*, 2013). La prévalence pour chacun des troubles d'anxiété varie énormément selon les caractéristiques de l'échantillon à l'étude et les



méthodes d'investigation. À titre indicatif, dans un échantillon de 63 adultes diagnostiqués d'un TSA, la phobie sociale est la plus souvent diagnostiquée (TSA : 56%; non-TSA : 19%), suivie du trouble d'anxiété généralisée (TSA : 35%; non-TSA : 17%), de l'agoraphobie (TSA : 35%; non-TSA : 6%), de la phobie spécifique (TSA : 32%; non-TSA : 11%) et de l'anxiété de séparation (TSA : 21%; non-TSA : 7%) (Joshi *et al.*, 2013). Notons que le trouble obsessionnel-compulsif n'est plus considéré comme un trouble anxieux dans le DMS-5, mais plutôt comme un trouble associé à de l'anxiété (American Psychiatric Association, 2013). Le trouble obsessionnel-compulsif serait également très courant chez les adultes ayant un TSA, pouvant toucher environ 25%-35% de cette population (Buck *et al.*, 2014; Hofvander *et al.*, 2009; Joshi *et al.*, 2013), contre environ 1% de la population adulte générale (American Psychiatric Association, 2013).

Le trouble de l'humeur est aussi fréquent que le trouble anxieux dans la population adulte diagnostiquée d'un TSA, avec une prévalence d'environ 55% (Hofvander *et al.*, 2009; Joshi *et al.*, 2013). Encore une fois, la prévalence de chacun des troubles de l'humeur est très variable d'une étude à l'autre. Selon l'étude de Joshi *et al.* (2013), 77% des adultes ayant un TSA vivraient un épisode de dépression majeure au cours de leur vie (comparativement à 46% de la population sans TSA) et 25% des adultes ayant un TSA auraient aussi un trouble bipolaire de type 1 (i.e., fluctuation de l'humeur avec au moins un épisode de manie et pouvant inclure des phases d'hypomanie et de dépression majeure) (versus 13% de la population sans TSA).

Pour une première fois avec l'entrée en vigueur du DSM-5, le diagnostic d'un TSA ne requiert plus l'exclusion d'un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDA/H). En effet, les symptômes d'inattention et d'hyperactivité rapportés par plusieurs personnes ayant un TSA ne sont pas toujours inhérents au TSA en soi, mais constituent fréquemment une entité externe (i.e. le TDA/H)



(Gadow, DeVincent et Pomery, 2006). Bien que peu d'études aient été réalisées dans une population adulte ayant un TSA, les données actuelles suggèrent qu'un TDA/H pourrait être présent dans environ 40% des cas (Joshi *et al.* 2013).

L'épilepsie toucherait environ 17% des personnes diagnostiquées d'un TSA (Fombonne, 2003). Bien qu'elle ait surtout été associée à la déficience intellectuelle, l'épilepsie toucherait tout de même environ 8% des personnes ayant un TSA sans déficience intellectuelle (Amiet *et al.*, 2008), comparativement à environ 1% dans la population générale (Hauser, Annegers et Kurland, 1991). En l'absence d'épilepsie, des ondes épileptiformes apparaissent chez 6% à 30% des gens avec un TSA (Spence et Schneider, 2009).

Les troubles du sommeil sont aussi très présents dans la population ayant un TSA. Selon les études par questionnaires, les troubles du sommeil toucheraient environ 50%-80% des enfants diagnostiqués d'un TSA, comparativement à environ 10%-50% des enfants à développement typique, l'insomnie étant le trouble de sommeil le plus fréquemment rapporté (Richdale et Schreck, 2009). Dans la population adulte ayant un TSA, très peu d'études se sont intéressées à la prévalence des troubles de sommeil, mais celle-ci pourrait être sensiblement la même que chez les enfants ayant un TSA (Limoges, Mottron, Bolduc, Berthiaume et Godbout, 2005; Oyane et Bjorvant, 2005).

## 2.2 Étiologie du TSA

### 2.2.1 Histologie

Des études post-mortem ont pu identifier au niveau du cortex des anomalies dans les minicolonnes des personnes ayant un TSA. La minicolonne est une unité anatomique

et physiologique à la base de l'organisation corticale (Mountcastle, 1957; 1997). Elle constitue une organisation verticale de 60 à 100 neurones (neurones pyramidaux et interneurones) étroitement connectés qui traversent les 6 couches du cortex cérébral et qui partagent des connexions avec le thalamus (Buxhoeveden et Casanova, 2002; Mountcastle, 1997). En comparaison à des personnes à développement typique, les personnes ayant un TSA auraient des minicolonnes moins larges en diamètre (Casanova *et al.*, 2006, Casanova, El-Baz, Vanbogaert, Narahari et Switala, 2010). Les neurones à l'intérieur de ces minicolonnes pourraient être plus petits et, sans pour autant être plus nombreux, plus densément regroupés (Casanova *et al.*, 2006). Les macrocolonnes (regroupements de minicolonnes), pour leur part, seraient constituées d'un plus grand nombre de minicolonnes que ce qui est observé chez les personnes à développement typique, laissant ainsi relativement peu d'espace pour les neuropiles (Casanova *et al.*, 2006, Casanova *et al.*, 2010). Ces anomalies ont été repérées partout à travers le cortex (Casanova *et al.*, 2010), mais de façon plus importante dans la région frontale (Casanova, Buxhoeveden, Switala et Roy, 2002; Casanova *et al.*, 2006, Casanova, 2007, Casanova *et al.*, 2010; Buxhoeveden *et al.*, 2006), alors que la région occipitale semble mieux préservée (Buxhoeveden *et al.*, 2006; Casanova, 2007; Casanova *et al.*, 2010). En raison des connexions que partagent les minicolonnes avec le thalamus, les anomalies notées au niveau des minicolonnes pourraient occasionner une altération du fonctionnement thalamo-cortical, notamment dans la région frontale.

### 2.2.2 Biochimie

Au niveau biochimique, ce sont des anomalies dans le système sérotoninergique des personnes ayant un TSA qui sont rapportées de façon la plus constante (Janusonis, 2014). De façon générale, les études pharmacologiques suggèrent une hypersérotoninémie dans le cerveau des adultes ayant un TSA (Azmitia, Singh et

Whitaker-Azmitia, 2011; Chugani *et al.*, 1999). Chez la personne à développement typique, la synthèse de la sérotonine dans le cerveau serait très importante jusqu'à l'âge de 5 ans, puis diminuerait avec les années jusqu'à l'âge adulte. Chez la personne ayant un TSA, la synthèse de la sérotonine serait relativement faible entre l'âge de 2 et 5 ans, puis celle-ci augmenterait graduellement avec l'âge, pouvant atteindre un niveau jusqu'à 1,5 fois plus élevé que celui de la personne à développement typique à l'âge de 15 ans (Chugani *et al.*, 1999). La sérotonine aurait un rôle de modulateur dans plusieurs phénomènes comme la neurogenèse, la différenciation neuronale, la formation des neuropiles, la myélinisation, la synaptogénèse et l'élagage synaptique (Whitaker-Azmitia, 2001). Notons que le cerveau commence à se développer dès le stade embryonnaire avec les structures primaires (dont le thalamus) et qu'il continue de se développer jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, l'altération de la synthèse de la sérotonine chez les personnes ayant un TSA pourrait avoir un impact sur le développement des connexions thalamo-corticales, tout au long du développement.

### 2.2.3 Neuroanatomie

Le cerveau des personnes ayant un TSA suivrait une courbe de croissance différente de celle observée chez les personnes à développement typique. À la naissance, le volume du cerveau d'une personne ayant un TSA serait comparable ou plus petit que celui des nouveau-nés à développement typique (Courchesne, Carper et Akshoomoff, 2003). Le cerveau des enfants ayant un TSA montrerait cependant ensuite une croissance précoce pendant les premières années de vie (Courchesne *et al.*, 2003; Fahim *et al.*, 2012), une période pendant laquelle il pourrait atteindre un volume environ 5% plus élevé que celui observé chez les enfants à développement typique (Hazlett *et al.*, 2005). Cette surcroissance se traduirait par une augmentation de la quantité de matière blanche et de matière grise (Hazlett *et al.*, 2005), un phénomène

qui se produirait de façon plus importante dans la région frontale (Carper, Moses, Tighe et Courchesne, 2002). Cette période de croissance excessive serait ensuite suivie d'un ralentissement de la croissance du cerveau pendant l'adolescence, de sorte que le volume cérébral des personnes à développement typique rejoindrait celui des personnes ayant un TSA une fois rendu à l'âge adulte (Amaral, Schumann et Nordahl, 2008). Fahim *et al.* (2012) proposent que cet excès de volume cérébral chez l'enfant ayant un TSA puisse en partie s'expliquer par une forte neurogénèse et gliogénèse, mais surtout par une réduction de l'élagage synaptique et une forte consolidation synaptique. Notons d'ailleurs que des anomalies ont récemment été identifiées dans un gène (SYN1) impliqué dans l'élagage synaptique chez les personnes ayant un TSA (Fassio *et al.*, 2011). Ces résultats suggèrent que le développement cérébral se produit de façon atypique chez les personnes ayant un TSA, notamment en ce qui a trait à la région frontale.

De plus, des études ont également montré que contrairement à ce qui est observé chez les personnes neurotypiques, le volume du thalamus ne varie pas en fonction du volume du cortex chez les personnes ayant un TSA (Hardan *et al.*, 2006; Tamura 2010; Tsatsanis *et al.*, 2003), ce qui pourrait avoir un impact sur les connexions thalamo-corticales (Hardan *et al.*, 2006).

#### 2.2.4 Électroencéphalographie

Ensemble, les études histologiques, biochimiques et neuroanatomiques suggèrent la présence d'anomalies qui pourraient interférer avec le fonctionnement thalamo-cortical. L'analyse spectrale de l'EEG permet d'investiguer le fonctionnement des connexions thalamo-corticales.

Lorsque l'on analyse la puissance spectrale du signal EEG dans un état de repos (« resting state »), la littérature montre une altération du fonctionnement thalamo-cortical dans la région frontale et dans les régions postérieures. Une augmentation de l'activité Thêta dans les régions frontales (Daoust, Limoges, Bolduc, Motttron et Godbout, 2004; Murias, Webb, Greenson et Dawson, 2007) et une augmentation d'activité Bêta dans les régions pariéto-occipitales ont été notées chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques (Murias, Webb, Greenson et Dawson, 2007). Une diminution de l'activité Alpha dans les régions frontales et pariéto-occipitales a été notée dans un état de repos avec les yeux fermés chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques (Murias *et al.*, 2007). Une moins grande suppression d'activité Alpha a été retrouvée dans les régions postérieures dans une condition de repos les yeux ouverts chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques (Mathewson *et al.*, 2012). L'EEG d'éveil est cependant sensible à l'interférence des stimuli externes. Ainsi, certains résultats pourraient être associés à cette interférence plutôt qu'à une altération du fonctionnement thalamo-cortical, un problème pouvant être contourné par l'étude de la puissance spectrale pendant le sommeil.

Peu de chercheurs se sont intéressés à la puissance spectrale de l'EEG pendant le sommeil chez des adultes ayant un TSA sans déficience intellectuelle et sans plainte de trouble du sommeil. Parmi ceux-ci, Daoust *et al.* (2004) ont trouvé une diminution d'activité Bêta dans la région pariéto-occipitale chez les adultes ayant un TSA par rapport aux adultes neurotypiques pendant le sommeil paradoxal, suggérant un fonctionnement thalamo-cortical atypique dans cette région. Les études de la puissance spectrale pendant le sommeil lent comportent pour leur part des failles méthodologiques faisant en sorte que les résultats obtenus peuvent difficilement être intégrés. Les résultats de ces études ainsi que leurs failles méthodologiques seront rapportés dans une section ultérieure de cet essai doctoral, démontrant la nécessité

d'effectuer une étude bien contrôlée de la puissance spectrale pendant le sommeil lent chez les adultes ayant un TSA.

L'analyse de la cohérence en EEG peut être utilisée comme mesure de connectivité à l'intérieur d'une région corticale ou entre les régions corticales (Achermann et Borbély, 1998). À l'éveil, dans une condition de repos les yeux fermés, Murias *et al.* (2007) ont trouvé une diminution de la cohérence entre la région frontale et les autres régions corticales dans la bande de fréquence Alpha (8-10 Hz) chez les adultes ayant un TSA en comparaison aux neurotypiques. Ils ont aussi trouvé une augmentation de la cohérence à l'intérieur de la région frontale gauche dans la bande de fréquences Thêta (3-6 Hz) chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux neurotypiques. Une étude de la cohérence en sommeil paradoxal montre une diminution de la cohérence à l'intérieur de la région frontale droite et une augmentation de la cohérence à l'intérieur de l'hémisphère gauche dans les régions proximales à la région occipitale et entre les régions occipitales et les régions éloignées, dont la région frontale (Léveillé *et al.*, 2010). En somme, bien que les patrons d'hypo- et d'hyperconnectivité proposés par les études de cohérence en EEG soient inconsistants d'une étude à l'autre, les résultats pointent vers une altération de la connectivité à l'intérieur de la région frontale chez les adultes ayant un TSA. Ils suggèrent aussi dans cette population une altération de la connectivité entre la région frontale et d'autres régions du cortex, de même qu'entre la région occipitale et d'autres régions du cortex.

### 2.2.5 Imagerie

Tout comme l'étude de la cohérence en EEG, l'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) peut être utilisée pour étudier la connectivité entre les régions cérébrales. Cependant, cette technique est très sensible à différents aspects



méthodologiques (Kana, Uddin, Kenet, Chugani et Müller, 2014) et même dans les études bien contrôlées, les patrons de connectivité dans un état de repos chez les personnes diagnostiquées d'un TSA sont beaucoup plus variables que ceux observés chez les sujets neurotypiques (Hahamy, Behrmann et Malach, 2015). En conséquence, il risque d'être difficile d'établir une règle générale d'hypo- ou d'hyperconnectivité dans cette population à partir de l'IRMf (Hahamy *et al.*, 2015). Par ailleurs, des études récentes ont combiné l'IRMf à des techniques de tractographie et de morphométrie (*Voxel-based morphometry* : VBM). Utilisant ces techniques, au moins deux études se sont intéressées à la connectivité entre le thalamus et le cortex. Celles-ci suggèrent une hypoconnectivité fonctionnelle et structurelle (matière blanche) entre le thalamus et le cortex occipital chez les adolescents/jeunes adultes ayant un TSA en comparaison aux neurotypiques (McGrath *et al.*, 2013; Nair, Treiber, Shukla, Shih et Müller, 2013). Une hypoconnectivité fonctionnelle et structurelle a aussi été relevée entre le thalamus et d'autres régions du cortex, dont le cortex préfrontal, le cortex moteur, le cortex sensori-moteur, mais chez des adolescents ayant un TSA en comparaison à des adolescents neurotypiques (Nair *et al.*, 2013). Au niveau des régions corticales, une étude a montré une hypoconnectivité structurelle et fonctionnelle dans les régions associatives (jonction temporo-pariétale et région frontale gauche), sans identifier d'anomalie de connectivité dans les aires sensorielles et motrices primaires chez les adultes avec un syndrome d'Asperger en comparaison à des adultes neurotypiques (Mueller *et al.*, 2013).

Outre de que donner un indice de connectivité, l'IRMf peut être utilisée pour vérifier la topographie de l'activité cérébrale pendant une tâche. Deux méta-analyses d'IRMf pendant l'accomplissement de tâches cognitives ont été réalisées chez les personnes ayant un TSA. Di Martino *et al.* (2009) ont regroupé les études disponibles en deux catégories : 1) les études qui comportent des tâches sociales (i.e. qui requièrent un

traitement de stimuli sociaux) et 2) les études qui comportent des tâches non-sociales (i.e. qui ne requièrent aucun traitement de stimuli sociaux). Lors des tâches sociales, les personnes ayant un TSA présentaient une hypoactivation de la région antérieure de la face interne du cerveau, au niveau du cortex cingulaire antérieur périgénual. Dans les tâches non-sociales, qui comportaient une composante de fonctions exécutives (e.g. attention spatiale, résistance à l'interférence, contrôle moteur et mémoire de travail), on note aussi une hypoactivation de la région antérieure de la face interne du cerveau, cette fois-ci dans le cortex cingulaire antérieur dorsal. Samson, Mottron, Soulières et Zeffiro (2012) ont pour leur part réalisé une méta-analyse regroupant les études disponibles impliquant le traitement de stimuli visuels (i.e. traitement des visages, d'objets ou de mots). Les résultats de cette étude suggèrent une activation des régions postérieures pendant l'accomplissement de tâches visuelles plus forte chez les personnes ayant un TSA que chez les sujets témoins (régions temporale inférieure, occipitale, pariétale inférieure et précunéus), alors que l'on note une moins grande activation du cortex frontal (gyrus précentral, cortex préfrontal dorsolatéral). Selon les résultats de ces deux méta-analyses, on trouve une activation atypique des régions frontales et postérieures dans la population ayant un TSA, suggérant que les réseaux neuronaux activés par cette population ne sont pas toujours les mêmes que ceux activés par la population neurotypique.

### 2.2.6 Neuropsychologie

Le profil cognitif des personnes ayant un TSA est cohérent avec l'ensemble des anomalies relevées aux études d'histologie, de neuroanatomie, d'EEG et d'imagerie.

Les fonctions exécutives font référence aux fonctions cognitives qui permettent d'adopter des comportements dirigés vers un but (Lezak, Howieson, Bigler et Tranel, 2012). Selon Ozonoff, Pennington et Rogers (1991), les fonctions sous-jacentes à de



tels comportements sont la planification ou l'organisation, la gestion de l'impulsivité ou l'inhibition d'une réponse dominante pour une réponse plus appropriée au contexte, et la flexibilité des actions et des pensées. Ces fonctions sont reconnues pour être sous la responsabilité du lobe frontal du cerveau (Lezak *et al.*, 2012). Chez les personnes ayant un TSA, la planification d'actions en contexte de résolution de problèmes a fréquemment été identifiée comme étant problématique (Hill, 2004). La capacité de flexibilité cognitive serait atteinte lorsqu'il s'agit de remplacer un comportement appris par un comportement plus adapté à la situation (Hill, 2004). Les résultats concernant l'inhibition sont plus mitigés, mais des difficultés ont été identifiées (Hill, 2004). L'ensemble des difficultés a été retrouvé tant chez les enfants que chez les adultes ayant un TSA (Hill, 2004) et suggère un fonctionnement sous-optimal de la région frontale.

Les personnes ayant un TSA présenteraient une force au niveau du traitement des informations visuelles selon le modèle d'*Enhanced Perceptual Functioning* (Mottron, Dawson, Soulières, Hubert et Burack, 2006), suggérant des atypies favorables au fonctionnement cognitif dans la région temporo-parieto-occipitale dans cette population. Les personnes ayant un TSA seraient très compétentes dans les tâches de recherche visuelle (Joseph, Keehn, Connolly, Wolfe et Todd, 2009), de discrimination visuelle (Bertone, Mottron, Jelenic et Faubert, 2005) et de reconnaissance de patrons visuels (e.g. hyperlexie) (Grigorenko et al., 2002). Ces particularités sur le plan visuel mettent en évidence un rôle des régions postérieures dans les manifestations comportementales du TSA.

## 2.3 La mémoire procédurale sensori-motrice

### 2.3.1. Définition

La mémoire procédurale permet l'acquisition et l'amélioration progressive d'un savoir-faire, de gestes habituels, ou d'habiletés motrices. Parmi les types de mémoire procédurale, on retrouve la mémoire procédurale sensori-motrice. Elle se définit par l'acquisition d'un mouvement spécifique qui est ajusté à une perturbation environnementale ou interne. La tâche de poursuite rotative est une tâche procédurale sensori-motrice couramment utilisée. Elle consiste à maintenir un stylet en contact avec une cible qui tourne autour d'une forme circulaire. Il s'agit de la tâche utilisée dans la présente étude.

### 2.3.2. Les réseaux neuronaux impliqués dans l'apprentissage procédural

Contrairement à la mémoire déclarative, la mémoire procédurale reposerait beaucoup moins sur le bon fonctionnement de la formation hippocampique, et davantage sur le striatum. D'ailleurs, la littérature suggère l'implication de deux principaux réseaux dans l'apprentissage procédural sensori-moteur, soit un réseau cortico-cérébelleux et un réseau cortico-striatal (Doyon, Penhume et Ungerleider, 2003). Alors que le réseau cortico-cérébelleux semble surtout impliqué dans la phase rapide de l'apprentissage (qui survient dès les premiers essais), le réseau cortico-striatal serait pour sa part impliqué dans la consolidation de la mémoire à long-terme. Au niveau cortical, les régions impliquées dans l'apprentissage procédural sensori-moteur sont les régions motrices (aires motrices, aires prémotrices et aires motrices supplémentaires), les régions préfrontales et les régions pariétales. Ces régions seraient d'ailleurs les principales régions sollicitées lors du rappel (Doyon *et al.*, 2003).

### 2.3.3 La mémoire procédurale sensori-motrice dans le TSA

Alors que des chercheurs ont mis de l'avant l'hypothèse qu'un déficit de la mémoire procédurale pourrait expliquer plusieurs symptômes du TSA, une méta-analyse de Foti, De Crescenzo, Vivanti, Menghini et Vicari (2014) suggère l'absence de déficits en mémoire procédurale dans cette population. L'étude rassemble des données d'études procédurales sensori-motrices ayant utilisé une variété de tâches (tâche de poursuite rotative, tâche de temps de réaction sériel, *contextual cueing*).

Jusqu'à maintenant, les deux seules études ayant investigué l'apprentissage sensori-moteur à l'aide de la tâche de poursuite rotative chez les adultes ayant un TSA sont celles de Limoges, Bolduc, Berthiaume, Mottron et Godbout (2013) et de Gidley Larson et Mostofsky (2008). Ces études démontrent que les personnes ayant un TSA s'améliorent au même rythme que les personnes neurotypiques à une tâche de poursuite rotative (Gidley Larson et Mostofsky, 2008; Limoges *et al.*, 2013). Dans ces deux études, les personnes ayant un TSA performant moins bien que les personnes neurotypiques (Gidley Larson et Mostofsky, 2008; Limoges *et al.*, 2013). Ces auteurs concluent à l'absence de déficit en mémoire procédurale chez les personnes ayant un TSA et avancent que la faible performance à cette tâche est en lien avec une lenteur dans le traitement de l'information. Cette lenteur pourrait être liée à un manque de vigilance associé à des difficultés de sommeil, à des difficultés motrices, ou à l'utilisation de stratégies cognitives différentes (Gidley Larson et Mostofsky, 2008; Limoges *et al.*, 2013). En ce sens, il est possible que les réseaux neuronaux impliqués dans l'apprentissage procédural sensori-moteur soient différents chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques, tel qu'aussi démontré de façon générale dans différentes tâches cognitives (e.g., Samson *et al.*, 2012; Di Martino *et al.*, 2009).

## 2.4 L'électroencéphalographie et le sommeil

### 2.4.1 Genèse de l'EEG

L'EEG permet de capter les potentiels de champs de plusieurs neurones près de la surface du cortex (Speckmann, 1997). L'EEG représente en fait la sommation des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI) au niveau des dendrites apicales des cellules pyramidales innervées principalement par le thalamus (Speckmann et Elger, 1999). Il faut se rappeler que l'EEG reflète essentiellement les potentiels de champs localisés près de la surface et ne représente pas ce qui se produit dans les couches plus profondes du cortex et à l'intérieur des gyri (Petsche *et al.*, 1978; Elger et Speckmann, 1983). Il n'en demeure pas moins que l'EEG permet de mesurer l'activité corticale avec une définition temporelle très élevée, de l'ordre de la milliseconde.

### 2.4.2 L'analyse spectrale de l'EEG

L'analyse spectrale permet de quantifier le signal analogique de l'EEG, à partir de la transformation rapide de Fourier. Cette analyse permet de décortiquer le signal électroencéphalographique (EEG) en fonction de la fréquence temporelle du signal (mesurée en Hertz), donnant ainsi accès à l'amplitude (mesurée en microvolts) pour chacune des bandes de fréquences d'intérêt. Les principales bandes de fréquences observées à l'EEG se situent entre 0.75 et 30.00 Hz et permettent de distinguer les différents états de vigilance (Rechtschaffen et Kales, 1968) tel que décrits ci-après. Les ondes Alpha (8.00-12.75 Hz), maximales dans les régions occipitales, surviennent surtout dans une situation de repos les yeux fermés et s'atténuent à l'ouverture des yeux et lors de l'endormissement (Silber *et al.*, 2007). Lors de l'endormissement, les ondes Thêta (4.00-7.75 Hz) prédominent sur les ondes Alpha et

le tracé devient caractérisé par des ondes de plus grandes amplitudes et de fréquences mixtes (Silber *et al.*, 2007). Les ondes Delta (0.75-3.75 Hz), pour leur part, caractérisent les stades de sommeil plus profond (SLP : stades 3 et 4) et se manifestent de façon importante dans les régions frontales (Silber *et al.*, 2007). Les ondes Bêta, de fréquence élevée (13.00-30.00 Hz) et de faible amplitude, sont les seules à ne pas diminuer lors du passage du SL au sommeil paradoxal (Merica et Blois, 1997).

#### 2.4.3 Stades de sommeil et cycles de sommeil

L'électroencéphalogramme (EEG), utilisé conjointement avec l'électro-oculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG), permet de diviser le sommeil en deux grandes catégories : le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Le SL est composé des stades 1 à 4 du sommeil (Rechtschaffen et Kales, 1968), mais le stade 2 marque le début réel du sommeil (De Gennaro, Ferrara, Curcio et Cristiani, 2001).

Le stade 2 de sommeil constituerait à lui seul environ 50 % du sommeil. Il se caractérise à l'EEG par l'apparition de fuseaux et de complexes-K (Rechtschaffen et Kales, 1968). Ces deux événements électroencéphalographiques sont le reflet de mécanismes qui permettent de protéger le cerveau de l'influence des stimuli environnementaux et de demeurer dans un état de sommeil (Bastien *et al.*, 2009; De Gennaro et Ferrara, 2003; Amzica et Steriade, 2002). La principale activité EEG pendant ce stade de sommeil est l'activité EEG Thêta (4.00-7.75 Hz), mais on y retrouve aussi de l'activité Delta (0.75-3.75 Hz) dans une proportion de 20% à 50% de toute les ondes EEG par portion de tracé (De Gennaro *et al.*, 2001; Silber *et al.*, 2007).

Les stades 3 et 4 de sommeil sont regroupés sous le nom de sommeil lent profond (SLP). Comme son nom l'indique, il s'agit d'un stade de sommeil pendant lequel la personne est profondément endormie. Le SLP est principalement caractérisé par les activités Thêta et surtout Delta, cette dernière se manifestant dans une proportion supérieure à 50% de toutes les ondes EEG par portion de tracé (De Gennaro *et al.*, 2001; Silber *et al.*, 2007). Celles-ci se présentent selon un gradient antéro-postérieur, avec une activité plus importante dans la région frontale que dans les régions postérieures (De Gennaro *et al.*, 2001; Marzano, Ferrara, Curcio et De Gennaro, 2010).

Le SP se caractérise par des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire. À l'EEG, l'activité Bêta (13.00-30.00 Hz) est dominante dans les régions occipitales (De Gennaro, Ferrara, Curcio, Cristiani et Bertini, 2002).

Ces différents stades de sommeil se succèdent au cours de la nuit pour former un cycle d'environ 90 minutes qui est ensuite répété (Chrokoverty, 2009). Alors que le SLP apparaît surtout en début de nuit (Marzano *et al.*, 2010; Purves *et al.*, 2003), le SP, pour sa part, apparaît surtout en fin de nuit (Purves *et al.*, 2003).

#### 2.4.4 Le sommeil des personnes ayant un TSA

Bien que les adultes ayant un TSA ne se plaignent souvent pas spontanément de problèmes de sommeil (Limoges *et al.*, 2005), des difficultés sont fréquemment relevées aux questionnaires de sommeil et à l'agenda de sommeil (Limoges *et al.*, 2005; Oyane et Bjorvant, 2005; Tani *et al.*, 2003). Les études de polysomnographie et d'actigraphie chez les adultes ayant un TSA corroborent les difficultés relevées aux questionnaires et à l'agenda de sommeil, suggérant que les adultes ayant un TSA ont une grande latence au sommeil (Hare, Jones et Evershed, 2002; Limoges *et al.*, 2005; Oyane et Bjorvant, 2005), des réveils nocturnes fréquents (Limoges *et al.*,



2005) et une pauvre efficacité de sommeil (Hare *et al.*, 2002; Limoges *et al.*, 2005; Oyane et Bjorvant, 2005) en comparaison aux adultes neurotypiques. Ils passeraient aussi plus de temps en stade 1, auraient moins de fuseaux de sommeil et passeraient moins de temps en SLP (stades 3+4) (Limoges *et al.*, 2005). Ainsi, ils auraient de la difficulté à accéder à un sommeil profond en comparaison aux personnes neurotypiques (Limoges *et al.*, 2005).

#### 2.4.5 Le cycle éveil-sommeil

Le principal modèle utilisé pour expliquer la genèse de l'EEG est basé sur une boucle de rétroaction entre le thalamus et le cortex. Les principales structures impliquées dans cette boucle de rétroaction sont : 1) les cellules thalamo-corticales du thalamus dorsal, 2) le noyau réticulaire du thalamus, qui entoure celui-ci, et 3) les dendrites apicales des cellules pyramidales du cortex (voir figure 1 à la page suivante).

À l'éveil, les projections cholinergiques du système réticulé activateur ascendant, localisé dans le tronc cérébral, exercent une double action sur le thalamus: soit celle d'activer les neurones des noyaux thalamo-corticaux et d'inhiber l'activité des noyaux réticulaires du thalamus. Dans ce contexte, les noyaux thalamo-corticaux constituent un centre de relais de l'information, ce qui signifie que les informations sensorielles sont librement transmises au cortex, là où elles seront traitées. Une fois l'information traitée par le cortex, ce dernier envoie simultanément un signal aux noyaux thalamo-corticaux et aux noyaux du thalamus réticulaire, pour répondre aux stimuli qui ont été traités, et pour signifier que les informations ont bien été reçues. (Brown, Basheer, McKenna, Strecker et McCarley, 2012; Purves *et al.*, 2003).

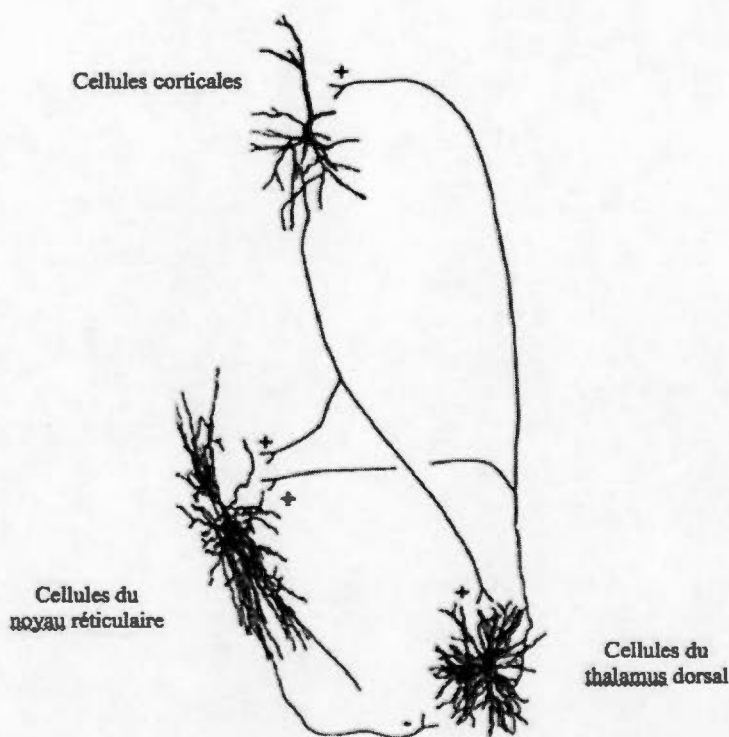


Figure 1 : Boucle de rétroaction thalamo-corticale. Schéma inspiré de Steriade, McCormick et Sejnowski (1993). Boucle de rétroaction thalamo-corticale. Illustrés sur cette figure : les cellules du noyau réticulaire, les cellules du thalamus dorsal et les cellules corticales.

Pour passer d'un état d'éveil à un état de sommeil, l'activité GABAergique des noyaux ventrolatéraux préoptiques augmente et inhibe les circuits responsables de l'état de veille. Ainsi, l'activité cholinergique du système réticulé activateur ascendant diminue progressivement, ce qui provoque une diminution de l'activité thalamo-corticale et une augmentation de l'activité des noyaux réticulaires du thalamus. Dans ce contexte, l'activité des noyaux réticulaires du thalamus hyperpolarise de plus en plus les neurones thalamo-corticaux, ce qui permettra la production de fuseaux, puis éventuellement, la production de l'activité Delta (Brown *et al.*, 2012; Purves *et al.*, 2003). Dans ce milieu hyperpolarisé, les cellules du



thalamus dorsal n'agissent plus comme un centre de relais de l'information et le traitement des stimuli environnementaux par le cortex est bloqué. Le cerveau est donc isolé de l'influence des stimuli externes et le dialogue cortico-cortical et cortico-thalamique agit en circuit fermé (Timofeev, Contreras et Steriade, 1996).

Bien que la boucle thalamo-corticale soit le principal modèle pour expliquer ce qui se produit à l'EEG, il existe d'autres structures qui entretiennent des connexions directes avec le cortex (sans passer par le thalamus) et qui participent à la genèse de l'EEG. Il y a par exemple les voies sérotoninergiques des noyaux du raphé, les voies noradrénergiques du locus coeruleus et les voies cholinergiques du télencéphale basal qui projettent directement vers le cortex. Pendant le sommeil, l'activité des deux premières structures est aussi inhibée par l'activité GABAergique, jusqu'à devenir complètement silencieuse en SP (Brown *et al.*, 2012).

#### 2.4.6 Genèse de l'onde Delta

L'activité des voies cholinergiques diminue de plus en plus suite à l'endormissement, ce qui permet aux neurones thalamiques réticulaires d'inhiber fortement les noyaux du thalamus dorsal. Ces derniers accèdent ainsi au niveau d'hyperpolarisation nécessaire à sa production d'activité Delta (i.e., -65 ou -70 mV) (Steriade, Curro Dossi et Nunez, 1991). Lorsque ce niveau d'hyperpolarisation est atteint, l'oscillation lente et les complexes K stimulent les cellules du noyau réticulaire, puis activent les canaux de cations à action cinétique lente (courant  $I_h$ ) du thalamus dorsal. Leur activation annule la désactivation des canaux de  $Ca^{2+}$  habituellement en fonction, et permet une dépolarisation des neurones du thalamus dorsal dans cet environnement hyperpolarisé (courant  $I_t$ ). Une fois ces canaux ouverts, il se produit une bouffée de décharges. Ensuite, les canaux de cations et les canaux calciques se referment, permettant aux cellules du thalamus dorsal de retrouver leur état d'hyperpolarisation

préalable et de se préparer à la production de la prochaine onde Delta (Steriade, McCormick et Sejnowski, 1993).

L'onde Delta comprend aussi une composante corticale. En effet, l'oscillation lente et les complexes K peuvent déclencher des bouffées de potentiels d'action de la fréquence de l'onde Delta dans les neurones corticaux. Ces derniers déchargeront à leur tour sur d'autres neurones corticaux, ce qui permet de synchroniser l'activité de plusieurs neurones et de maintenir l'activité Delta pendant quelques secondes (Amzica et Steriade, 2002).

#### 2.4.7 L'activité Delta : reflet de l'organisation cérébrale au cours du développement.

Au cours du développement, deux phénomènes distincts surviennent conjointement au niveau synaptique, soit la prolifération synaptique et l'élagage synaptique. Alors que la prolifération synaptique permet la formation de nouvelles synapses, l'élagage synaptique serait responsable de l'élimination de synapses inutiles, dans le but d'accéder à une organisation synaptique plus efficace. Alors que le phénomène de prolifération synaptique serait associé à une augmentation de l'activité Delta, le phénomène d'élagage synaptique serait plutôt associé à une diminution de l'activité Delta (Feinberg et Campbell, 2010). Il y aurait 3 grandes périodes d'élagage synaptique chez la personne à développement typique: une première lors de la période prénatale, une seconde entre la première et la deuxième année de vie et une dernière à l'adolescence (Feinberg, Thode, Chugani et March, 1990). Ces périodes de réorganisation corticale coïncident avec une diminution de l'activité Delta, une diminution du volume de la matière grise (Buchmann *et al.*, 2011) et une diminution de la consommation d'oxygène, signe que le cortex cérébral utilise une moins grande quantité d'énergie pour arriver à un même résultat (Chugani, Phelps et Mazziotta, 1987). Ainsi, l'activité Delta peut être utilisée pour investiguer de façon non-invasive

le processus de maturation du cerveau au cours du développement (Feinberg et Campbell, 2010).

#### 2.4.8 L'activité Delta pendant le sommeil lent dans le TSA

Deux études ont investigué l'activité Delta chez les adultes ayant un TSA sans déficience intellectuelle. Tani *et al.* (2004) ont effectué une étude de l'activité EEG au cours du sommeil dans un groupe d'adultes porteurs d'un diagnostic de syndrome d'Asperger ayant des plaintes d'insomnie et un groupe de participants neurotypiques sans plainte d'insomnie. Les résultats montrent qu'il y a diminution non significative de l'activité EEG Delta pendant le SL chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques. Notons cependant qu'une seule électrode, localisée dans la région centrale, a été utilisée (i.e., C4). Lazar *et al.* (2010) ont utilisé un montage de 10 électrodes pour investiguer l'activité Delta pendant le SL dans un groupe de participants diagnostiqués du syndrome d'Asperger sans plainte d'insomnie et dans un groupe de participants contrôles. Les groupes étaient composés de participants d'âges très variables (7-22 ans; neurotypiques :  $14.75 \pm 3.42$  ans; TSA :  $13.17 \pm 4.00$  ans), comportant à la fois des enfants, des adolescents et des adultes. Après avoir contrôlé pour l'âge, les résultats suggèrent l'absence de différence entre les groupes pour l'activité EEG Delta absolue, mais une augmentation globale de l'activité EEG Delta par rapport au spectre de fréquences total (i.e., EEG relatif) pour le groupe porteur d'un syndrome d'Asperger en comparaison au groupe contrôle. Notons cependant que le cerveau ne suit pas la même courbe de développementale chez les personnes ayant un TSA et chez les personnes neurotypiques et que les différences obtenues pourraient être dues à l'inclusion de participants d'âges variables. Une étude qui contrôle pour ces différentes failles méthodologiques permettrait de mieux documenter le fonctionnement de la boucle thalamo-corticale chez les adultes ayant un TSA.

## 2.5. Sommeil et performance cognitive

### 2.5.1 Sommeil et mémoire

Le sommeil a souvent été associé au fonctionnement cognitif diurne. Plusieurs études ont établi un lien entre le sommeil et la mémoire. Dans la littérature, le lien entre l'activité Delta et la consolidation des mémoires semble bien établi. En effet, plusieurs études ont montré que les apprentissages effectués pendant le jour avaient un impact sur l'activité EEG Delta pendant la nuit et que cette augmentation d'activité Delta était associée à la consolidation des mémoires pendant la nuit (pour une revue, voir Rasch et Born, 2013). Selon l'*Active System Consolidation Hypothesis*, les apprentissages effectués pendant le jour seraient temporairement stockés dans les hippocampes, puis réactivés pendant la nuit pour être transférés, intégrés et consolidés dans le cortex. Selon ce modèle, l'activité Delta a le rôle de stimuler simultanément les hippocampes et les noyaux thalamo-corticaux, ce qui provoque des *sharp-wave ripples* et des fuseaux de sommeil. Alors que les *sharp-wave-ripples* permettent de réactiver les mémoires temporairement stockées dans les hippocampes, les fuseaux de sommeil auraient le rôle de transférer les mémoires réactivées dans les hippocampes vers le cortex, et de provoquer de la plasticité synaptique, induisant donc une consolidation des informations. Ce transfert des mémoires des hippocampes vers le cortex, stimulé et synchronisé par l'activité Delta, pourrait permettre de libérer les hippocampes des informations qui y ont été stockées pendant le jour, facilitant ainsi l'encodage des mémoires le jour suivant. Bien que ce modèle soit basé sur la mémoire déclarative, un modèle similaire pourrait être à la base de la mémoire procédurale (Born et Wilhelm, 2012).

### 2.5.2 L'activité Delta et son lien avec l'encodage des informations chez les personnes neurotypiques

Récemment, des études ont établi un lien entre l'activité Delta et l'encodage de la mémoire déclarative (e.g., d'Antonenko, Diekelmann, Olsen, Born et Mölle, 2013; Van Der Werf *et al.*, 2009). Cependant, le lien entre l'activité Delta et la mémoire procédurale n'a pu être démontré (Antonenko *et al.*, 2013; Van Der Werf *et al.*, 2011), suggérant que les processus sous-jacents à la formation de la mémoire procédurale pourraient être différents de ceux qui sous-tendent la formation de la mémoire déclarative (Antonenko *et al.*, 2013; Van Der Werf *et al.*, 2009, 2011).

Les deux études ayant investigué le lien entre l'activité Delta et la mémoire procédurale sont celles de Van Der Werf *et al.* (2009) et d'Antonenko *et al.* (2013). Van Der Werf *et al.* (2009) ont investigué l'encodage d'informations après avoir utilisé une technique de privation de l'activité Delta pendant le SL chez un groupe de personnes âgées d'environ 60 ans. Après avoir privé ces personnes de leur activité Delta en utilisant des sons doux pour perturber leur sommeil (*mild acoustic sleep-perturbation*), une tâche de mémoire déclarative visuelle (reconnaissance de photos) et une tâche de mémoire procédurale motrice (i.e., *four-choice serial reaction-time task*) étaient administrées. La performance à la tâche de mémoire déclarative était moins bonne dans le groupe ayant subi une privation d'activité Delta en comparaison au groupe ayant eu une nuit normale. Par ailleurs, les deux groupes ont performé de façon similaire à la tâche de mémoire procédurale sensori-motrice. L'étude d'Antonenko *et al.* (2013) infirme également un rôle de l'activité Delta dans l'encodage de l'information procédurale. Dans cette étude, des tâches de mémoire déclarative (reconnaissance de photos, rappel indicé de mots pairés et rappel libre d'une liste de mots) et une tâche de mémoire procédurale (i.e. *finger sequence tapping task*) ont été administrées suite à une sieste d'après-midi chez un groupe de



jeunes adultes (19-27 ans) partiellement privé de sommeil. L'expérience était effectuée à deux reprises chez les mêmes sujets (avec des versions alternatives des tests cognitifs), à quatre semaines d'intervalle, soit une fois en procédant à une stimulation magnétique transcrânienne pendant la sieste pour provoquer une augmentation de l'activité Delta et une fois en utilisant cette même procédure sans stimulation réelle (*sham-stimulation*). Les résultats montrent que suite à une augmentation de l'activité Delta, l'encodage d'informations déclaratives est favorisé pour chacune des tâches administrées, ce qui n'est pas observé pour la tâche procédurale. Notons que les protocoles de ces deux études impliquent une manipulation de l'activité Delta, ce qui pourrait avoir altéré la fonction de cette activité, notamment en influençant les valeurs des autres bandes de fréquences par rapport au spectre total (fréquences relatives).

D'autre part, les résultats de l'étude de Limoges *et al.* (2013) démontrent que la quantité de SLP (principalement composé d'activité Delta) dans le dernier tiers de la nuit est liée à la performance à une tâche d'apprentissage procédural (i.e., tâche de poursuite rotative) administrée pour la première fois le jour suivant. Ce résultat suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre l'activité Delta générée de façon spontanée et l'encodage de mémoires procédurales. L'étude de ce lien chez de jeunes adultes neurotypiques nous renseignerait sur les mécanismes qui sous-tendent ce type de mémoire.

### 2.5.3 L'activité Delta et son lien avec l'encodage des informations chez les personnes ayant un TSA.

À notre connaissance, aucune étude n'a étudié le lien entre l'activité Delta et l'encodage d'informations procédurales chez des adultes avec un TSA. Cependant, Limoges *et al.* (2013) ont investigué le lien entre la quantité de SLP et la performance

à une tâche procédurale le jour suivant la nuit d'enregistrement. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus dans le groupe de participants neurotypiques, c'est-à-dire que la quantité de SLP pendant le dernier tiers de la nuit était positivement corrélée avec l'encodage d'informations procédurales chez les personnes ayant un TSA. Ce résultat suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre l'activité Delta et l'encodage d'une tâche procédurale chez les personnes ayant un TSA. L'étude de ce lien permettrait de vérifier si l'activité Delta sous-tend l'encodage de la mémoire procédurale de la même façon chez les personnes neurotypiques et chez les personnes ayant un TSA.



### CHAPITRE III

#### OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Ce projet a pour but d'investiguer le fonctionnement thalamo-cortical à partir de l'activité Delta pendant le SL chez les adultes ayant un TSA. Il a aussi l'objectif d'étudier le lien entre l'activité Delta et l'encodage d'informations procédurales chez les adultes neurotypiques et chez les adultes ayant un TSA.

Alors que les études dans les domaines de l'histologie, de la biochimie, de la neuroanatomie et de l'imagerie suggèrent un développement atypique des connexions thalamo-corticales chez les personnes ayant un TSA, peu d'études EEG ont été réalisées. Pourtant, l'EEG est un outil de choix pour investiguer de façon non-invasive le fonctionnement thalamo-cortical. Jusqu'à maintenant, la plupart des études EEG auprès de personnes ayant un TSA ont été effectuées avec des groupes de participants hétérogènes (i.e. grande étendue d'âge et présence importante de troubles concomitants). De même, des études EEG ont été effectuées dans un état d'éveil, ne permettant pas d'exclure la possibilité que l'activité EEG ait été contaminée par des facteurs externes. L'étude plus spécifique de l'activité Delta pendant le SL constitue un bon moyen d'apprécier l'intégrité de la boucle thalamo-corticale en l'absence de stimulations extérieures. De plus, l'activité EEG Delta se présente de façon proéminente dans la région frontale, ce qui fait d'elle une activité de choix pour vérifier l'impact des anomalies histologiques et anatomiques de la région frontale sur le fonctionnement thalamo-cortical.

*Objectif 1.* Le premier objectif de ce projet est d'investiguer le fonctionnement thalamo-cortical chez les personnes ayant un TSA. Ainsi, notre étude de l'activité Delta au cours du SL auprès d'un groupe de personnes diagnostiquées d'un TSA étant non-médicamenteuses, sans trouble psychiatrique ou neurologique concomitant,

sans trouble de sommeil, sans épilepsie et sans déficience intellectuelle permettra de mieux caractériser le fonctionnement cérébral, et plus particulièrement thalamo-cortical, de cette population. La présente étude est effectuée auprès d'une population adulte, et ce, dans le but d'évaluer l'impact laissé par ce trouble développemental, une fois que le cerveau a atteint sa maturité.

*Hypothèse principale.* Plusieurs indices histologiques, neuroanatomiques, électroencéphalographiques, d'imagerie et de neuropsychologie pointent vers des anomalies de la région frontale dans le TSA. De plus, le SL, codé à partir des ondes Delta des électrodes frontales, est réduit chez les adultes ayant un TSA en comparaison aux adultes neurotypiques. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'activité Delta est réduite chez les adultes ayant un TSA en comparaison aux adultes neurotypiques, notamment dans la région frontale.

Dans un deuxième temps, ce projet vise à documenter les mécanismes sous-jacents à la formation de nouvelles mémoires procédurales. Parmi les études réalisées jusqu'à maintenant, les résultats confortent surtout l'idée que l'activité EEG Delta pendant le sommeil facilite l'encodage des informations déclaratives. Les études qui ont investigué le lien entre l'activité EEG Delta et l'encodage d'informations procédurales n'ont pas obtenu de résultats significatifs. Cependant, les protocoles utilisés dans ces études pourraient avoir contribué à l'absence de résultats. En plus d'avoir utilisé des techniques de manipulation de l'activité Delta, ces études ne semblent pas avoir systématiquement fait de distinctions entre les notions d'apprentissage et de performance.

*Objectif 2.* Le second objectif de ce travail est donc d'investiguer le lien entre l'activité Delta et l'encodage d'une tâche procédurale sensori-motrice (i.e., tâche de poursuite rotative). Plus précisément, la présente étude porte sur l'activité Delta

produite de façon endogène et l'encodage d'une tâche de mémoire procédurale sensori-motrice, lequel est divisé en deux concepts, soit l'apprentissage (i.e., amélioration de la performance à travers la pratique) et la performance (i.e., niveau de performance global atteint).

*Hypothèse 1.* Selon l'*Active Consolidation System Hypothesis*, l'activité Delta devrait faciliter l'encodage de nouvelles mémoires procédurales. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'activité EEG Delta pendant le SL (stade 2 et SLP) sera corrélée positivement avec l'encodage (apprentissage et performance) d'une tâche de mémoire procédurale sensorimotrice (i.e., tâche de poursuite rotative), dans les deux groupes de participants.

*Hypothèse 2.* Chez les personnes neurotypiques, les principales régions corticales associées à la mémoire procédurale sont les régions motrices, préfrontales et pariétales. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'activité Delta sera corrélée à l'apprentissage procédural pour l'ensemble de ces régions dans le groupe d'adultes neurotypiques. Puisque les études d'IRMf ont démontré que les personnes ayant un TSA activent des réseaux neuronaux qui diffèrent de ceux activés par les personnes neurotypiques, nous émettons l'hypothèse que les régions corticales où seront trouvées les corrélations entre l'activité Delta et l'encodage procédural seront différentes chez les personnes ayant un TSA. Étant donné que les personnes ayant un TSA sollicitent moins les régions frontales et davantage les régions pariéto-occipitales que les personnes neurotypiques lors d'une variété de tâches cognitives, nous émettons l'hypothèse que la mémoire procédurale des participants ayant un TSA sera liée à l'activité Delta principalement dans les régions pariéto-occipitales.

## CHAPITRE IV

### ARTICLE: NREM SLEEP EEG ACTIVITY AND PROCEDURAL MEMORY: A COMPARISON BETWEEN YOUNG NEUROTYPICAL AND AUTISTIC ADULTS WITHOUT SLEEP COMPLAINTS

Annie-Claude Rochette<sup>1-4</sup>, Isabelle Soulières<sup>2-4</sup>, Claude Berthiaume<sup>3</sup>, Roger  
Godbout<sup>1,2-5\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>2</sup>Autism Center of Excellence, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec)  
Canada

<sup>3</sup>Research Center, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>4</sup>Department of Psychology, Université du Québec à Montréal

<sup>5</sup> Department of Psychiatry, Université de Montréal

Running head: NREM sleep EEG activity and procedural learning

\*Corresponding author:  
Roger Godbout, Ph.D.  
Sleep Laboratory and Clinic  
Hôpital Rivière-des-Prairies  
7070 Boul. Perras  
Montréal (Québec) Canada H1E 1A4  
Phone: 1-514-323-7260 ext. 2657  
Fax: 1-514-328-3504  
E-mail: [roger.godbout@umontreal.ca](mailto:roger.godbout@umontreal.ca)

## **Abstract**

Delta EEG activity (0.75-3.75 Hz) was compared between young adults with Autism spectrum disorder (ASD) and Typically-developed individuals (TYP), with the objective of characterizing the functioning of the thalamo-cortical connections in the ASD adult population. Then, the relationship between Delta EEG activity and the encoding of sensory-motor procedural information was investigated. The encoding of a sensory-motor procedural task (rotary pursuit) was measured with: 1) a learning index (i.e., increase of performance across trials) and 2) a performance index (average performance for all trials). The ASD group showed a diminished Delta EEG activity during non-Rapid eye movements (NREM) sleep over the parieto-occipital recording sites compared to the TYP group. Both groups of participants improved on the task at a similar rate but the ASD group performed less well in terms of contact time with the target. Delta EEG activity during NREM sleep, especially during stage 2, correlated positively with the learning index for electrodes located all over the cortex in the TYP group, but only in the occipital region in the ASD group. Delta EEG activity, especially during stage 2, correlated positively with the performance index, but in the ASD group only. These results suggest that ASD is characterized by an atypical thalamo-cortical functioning over the parieto-occipital region of the brain, therefore being coherent with previous studies indicating an implication of the visual cortex in the pathophysiology of ASD. Our results also suggest atypicalities in the way sleep mechanisms are associated with learning and performance in a sensory-motor procedural memory task in ASD individuals.

## Abbreviations

ADI	Autism Diagnostic Interview
ADOS-G	Diagnostic Observation Schedule-Generic
ANOVA	Analysis of variance
ASD	Autism spectrum disorder
EEG	Electroencephalography, electroencephalographic
FSIQ	Full-scale intelligence quotient
Hz	Hertz (cycle per seconde)
MANOVA	Multivariate analysis of variance
$\eta^2$	Partial Eta-squared
NREM sleep	Non-Rapid eye movements sleep (stages 2-3-4)
PIQ	Performance intelligence quotient
$R^2$	Coefficient of determination
REM sleep	Rapid eye movement sleep
RPM	Revolutions per minute
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
SWS	Slow wave sleep
TYP	Typically, typical
$\mu V2$	Square microvolt
VIQ	Verbal intelligence quotient
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition



## Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by: 1) social interactions and communication alterations, and 2) restricted interests and stereotyped behaviors (American Psychiatric Association, 2013). Recent studies point towards alterations in cerebral organization, from the organization of neurons in minicolumns (Casanova et al., 2002; 2006; 2010) to communication between brain regions (Hahamy et al., 2015; Just et al., 2013), with a particular involvement of the visual system in ASD (Samson et al., 2012).

According to the National Institute of mental Health (NIH), sleep and EEG activity are among the promising paths to find potential biomarkers and improve the understanding of ASD (Grabb, 2014). To date, the literature has consistently pointed towards altered non-Rapid eye movement (NREM) sleep (i.e., sleep stages 2, 3 and 4) in people with ASD (Lambert et al., 2015; Godbout et al., 2000; Godbout, 2010; Limoges et al., 2005; Limoges et al., 2013; Giannotti et al., 2011; Buckley et al., 2010). Among NREM sleep peculiarities, a low amount of Slow-Wave Sleep (SWS; i.e., stages 3 and 4) has been documented in young adults with ASD (Limoges et al., 2005).

EEG activity during SWS is mainly composed of Delta activity, a high amplitude, low frequency EEG activity known to be mostly prominent in the frontal region of the brain during NREM sleep (De Gennaro et al., 2001; Marzano et al., 2010). This EEG activity is thought to reflect the ability of the thalamo-cortical neurons to activate and inactivate synchronously through the cyclic hyperpolarization of the thalamo-cortical network (Steriade, 1991). In people with ASD, the cortical minicolumnar organization of neuronal fibers (Mountcastle, 1997) has been found to be abnormal (Casanova et al., 2002; 2006; 2010). This has been demonstrated at almost every recording site, but more saliently in the frontal region (Casanova et al.,



2010; Buxhoeveden et al., 2006; Casanova et al., 2006). Therefore, the functional integrity of the thalamo-cortical network might be compromised in the ASD population, especially in the frontal region of the brain, and result in a diminished Delta EEG activity during SWS sleep.

Only two published studies have reported on quantified analysis of EEG activity during NREM sleep in the ASD population. Lazar et al. (2010) recorded a group of participants with Asperger's Syndrome (i.e., autism without language delay nor intellectual deficiency) without psychiatric comorbidity over a wide age range (9-21.7 years;  $13.17 \pm 4.00$  years) and a control group (7.5-21.7 years;  $14.75 \pm 3.42$  years) using a 10-electrodes montage. None of the participants displayed epileptic-like EEG activity and none spontaneously complained about sleep problems. Relative activity spectrum density analysis showed a significant increase in the Delta range (0.5Hz-4.0Hz) over the whole cortex (and a decrease in the Sigma range (11Hz-15Hz) in the frontal region) in the ASD group compared to the control group. Tani et al. (2004) quantified Delta EEG activity (0.5Hz-3.5Hz) during stage 2 and SWS at one recording site only, i.e., the C4 electrode, in 20 young adults with Asperger's Syndrome aged  $27.2 \pm 7.3$  years, the majority of them with a concomitant anxiety and/or mood disorder, and complaining of insomnia. There was a non-significant reduction in Delta activity in the Asperger group relative to the control group. The mixed results of these two studies could be due to methodological shortcomings, namely number of electrodes, comorbidity, and age range, all of which are adequately controlled in the present study.

Delta EEG activity is known to be involved in memory consolidation. Studies have shown that learning increases Delta activity in the cortical areas involved with learning (e.g., Huber et al., 2004; Määttä et al., 2010), and that the increase in Delta activity is linked with memory consolidation during sleep (e.g., Landsness *et al.*,

2009; Holz *et al.*, 2012; Huber *et al.*, 2004; Määttä *et al.*, 2010). The *Active System Consolidation Model* suggests that Delta activity has a role in synchronizing brain activities (i.e. sharp-wave-ripples and sleep spindles) responsible for the reactivation of memories and the transfer of these memories from the structures in which they were temporarily stocked during the day, to the cortex where they would be consolidated during the night. This process, initiated and synchronized by Delta activity, would possibly free the structures in which the memories are temporarily stocked during the day, making them ready again for the encoding of new information the next day (Born and Wilhelm, 2012).

To our knowledge, there is evidence that Delta activity during NREM sleep facilitates the encoding of declarative memory (e.g., Antonenko *et al.*, 2013; Van Der Werf *et al.*, 2009). As for the role of Delta EEG activity in the encoding of a procedural task, only two studies investigated the question in an experimental design interfering with the natural occurrence of Delta EEG activity. Van Der Werf *et al.* (2011) suppressed Delta EEG activity with acoustic feedback in a group of middle-age participants ( $60.1 \pm 8.3$  years old) and did not find an impact on the encoding of a serial reaction-time task. Antonenko *et al.* (2013) used transcranial slow oscillation stimulation to enhance Delta EEG activity during an afternoon nap in a group of partially sleep-deprived young adults (19-27 years old). The increase in Delta activity did not have any impact on the encoding of a finger sequence tapping task. However, Limoges and colleagues (2013) found that a high amount of SWS during the last third of the night helped the encoding of a rotary pursuit task the following day in a group of young adults ( $20.6 \pm 3.9$  years old). SWS being mainly composed of Delta activity, this result suggests that Delta activity generated spontaneously during NREM sleep might facilitate the encoding of a new procedural task in young adults.

Sensory-motor procedural memory has rarely been studied in the ASD adult population. Using the rotary pursuit task used in the present study, literature shows

that children (Gidley Larson and Mostofsky, 2008) and adults (Limoges et al., 2013) with ASD learn at similar rate than typically-developed control participants (TYP), but they systematically underperform compared to the TYP group in terms of time-on-target. Moreover, Limoges et al.(2013) investigated the relationship between SWS and sensory-motor procedural memory in adults with ASD and found a positive correlation between percentage of SWS during the last third of the night and encoding of the rotary pursuit task in the ASD group, which was also the case in the TYP group (Limoges et al., 2013).

The first aim of the present study was to verify if Delta EEG activity during nonREM sleep (i.e., stage 2 and SWS) is altered in the frontal region of people with ASD. We expected Delta EEG activity during Stage 2 and SWS to be reduced in the ASD group compared to the TYP group, especially in the frontal region of the brain. The second aim of the study was to verify if Delta activity could facilitate the encoding of a procedural memory task. We expected Delta EEG activity to correlate positively with the encoding of a rotary pursuit task in both groups of participants. Since many cortical areas are involved in motor procedural memory in TYP individuals (Doyon et al., 2003), positive correlations were expected all over the cortex in the TYP group. In the ASD group, we expected the positive correlations to be found mainly in the posterior regions of the brain because fMRI studies have shown that people with ASD rely on posterior regions of the brain more than TYP individuals to accomplish a variety of cognitive tasks (Samson et al., 2012; Minshew and Keller, 2010).

## **Methods**

### *Participants*

Fifteen ASD participants (14 men, 1 woman;  $22.27 \pm 3.73$  years old) and 18 typically-developed participants (TYP) (17 men, 1 woman;  $21.0 \pm 4.17$  years old)

took part in the study (Table 1). Most of the participants were also included in the study of Limoges and colleagues (2005; 2013). Participants with ASD were recruited from the specialized Autism Spectrum Disorder clinic of a tertiary care hospital in Montreal (QC, Canada). The diagnosis of ASD was made by a multidisciplinary team of expert clinicians, based on the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) and the Autism Diagnostic Interview (ADI-R: Le Couteur et al., 1989). The diagnosis was further confirmed through direct observation with the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G: Lord et al., 2000) and/or a clinical interview based on the ADOS. None of the participants had other current axis-I diagnoses besides ASD. Exclusion criteria for the ASD group were a complaint of sleep disorders, chronic or current illness, recent history of night work, drug abuse, or current use of central nervous system active drugs, all of which were documented by home-made questionnaire and semi-structured interviews. Exclusion criteria were also the presence of intellectual deficiency or of psychopathology, as investigated by an experienced clinical psychologist or psychiatrist and by clinical scales including the Beck Depression Inventory, 2nd edition (Beck, Steer, and Brown, 1998), the State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970, adapted in French by Bergeron et al., 1976), and the Achenbach Youth Self-Report Scale (Achenbach, 1991). Intelligence quotient (IQ) was investigated with the WAIS-III (Wechsler, 1997). All of the ASD participants had normal to superior intellectual abilities (i.e., all participants had a full scale IQ above 80). From the results obtained in the study of Limoges et al. (2005), participants from the TYP and the ASD groups had the same total amount of sleep during the night and there were no group differences on sleep satisfaction or feeling of restfulness after a night of sleep.

The TYP participants were recruited through public advertisements distributed to employees in our hospital, parents and friends of the laboratory staff as well as in colleges and universities in the Montreal area. Exclusion criteria for the TYP group were the same as for the ASD group, with the additional requirement that they should

not be diagnosed with ASD. The experimental protocol was approved by the local research ethics committee. All participants gave informed consent and received financial compensation for their participation.

### *Sleep EEG recording and analysis*

Participants were asked to keep a regular sleep-wake schedule 2 weeks before their visit at the laboratory. They were asked to avoid taking CNS-active medication at least 14 days before the recording nights. Alcohol and caffeine were not permitted after 12:00 noon during recording days. Napping was not allowed from the day prior to recording; in any case, none of the participants were regular nappers. Participants slept in the laboratory for two consecutive nights, in individual bedrooms. They were asked to go to bed at their preferred time, and return to their normal daily activities between the two recording nights.

Sleep was recorded with a Grass Neurodata Model 15 Acquisition System, which was equipped with 12A5 amplifiers. The first night served for habituation and screening of sleep disorders (sleep apnea, periodic leg movements during sleep, EEG abnormalities) and the second night was used for sleep organization and EEG data collection. Sleep stages were scored in 20-s epochs according to Rechtschaffen & Kales (1968).

The EEG was recorded with a 22-electrode montage : Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, T7, T8, Cp5, Cp6, Tp7, Tp8, P3, P4, P7, P8, Pz, O1, and O2. EEG electrodes were referenced to linked earlobes (A1-A2), with a serial 10 K $\Omega$  resistor for equilibrium purposes (Pivik et al., 1993). All night EEG data was sampled at 256 Hz and Fast Fourier transformed using a commercial software (Harmonie 5.0B, Stellate, Montréal, Québec, Canada), using cosine window smoothing. Absolute activity was calculated for the full frequency range (0.75-30.00), and absolute and relative (% of

total activity) activities were obtained for Delta (0.75-3.75 Hz), Theta (4.00-7.75 Hz), Alpha (8.00-12.75 Hz), Sigma (11.75-14.75 Hz), and Beta (13.00-30.00 Hz) frequency bands.

### *Sensory-motor procedural task*

The photoelectric Rotary Pursuit Task (Model 2203ET, Lafayette Instruments, Lafayette, IN) was administered to the participants between 8:00 and 11:00, following the second night of recording. This task requires the participants to maintain a hand-held photocell-tipped wand in contact with a rotating 2-cm long target circulating within a 2 cm-wide track (external diameter = 30 cm). The procedure included a familiarization session. During this phase, participants had first to maintain the stylus in contact with the rotating target for at least 5 s over 20-s trials, at a speed of 30 revolutions per minute (RPM). Upon reaching the criterion at 30 RPM, i.e., at least 5 seconds in contact with the target, rotating speed was increased at 45 RPM, then at 60 RPM. The task was performed at 60 RPM, over 3 blocks of 8 successive 20-s trials (inter-block intervals = 30 min).

### *Statistical analyses*

EEG. Preliminary analyses were performed for data inspection and preparation. Visual inspection of the data showed one ASD subject with a very atypical data profile compared to others. Decision was made to exclude this subject. To reduce the number of statistical comparisons, electrodes were clustered into regions according to high correlations ( $r > .90$ ) observed between pairs of electrodes for EEG spectral activity in the Delta range during stage 2 and SWS. For stage 2 and SWS, frontal electrodes were clustered as follows: Fp1-Fp2, F3-Fz-F4, F7, and F8. Non-frontal electrodes were clustered as follows: for stage 2, clusters were C3-P3-Pz-P4-C4, Cp5-Cp6, Tp7-P7-O1-O2-P8-Tp8, T7, and T8; in SWS, clusters were C3-Cp5-P3-Pz-



P4-Cp6-C4, Tp7-P7-O1-O2-P8-Tp8, T7 and T8. A logarithmic transformation was applied to absolute Delta activity to achieve a normal distribution.

Comparisons analyses of Delta EEG activity. To compare the Delta EEG activity between the groups, statistical analyses were performed separately by brain regions (frontal region and outside the frontal region), stages of sleep (S2 and SWS), and measures of Delta activity (absolute and relative activity). In addition to the pooling of variables, multivariate ANOVA were run to control for type I error when data fit a normal distribution. Accordingly, univariate results were considered only when an overall multivariate test was statistically significant. As exploratory statistical analysis, complementary *t* tests and complementary Mann-Whitney tests were also run for individual electrodes. When data did not fit properly a normal distribution, only Mann-Whitney tests were run. An alpha value of 0.05 was used as the criterion for statistical significance. IQ did not correlate with Delta activity (neither for S2 nor SWS) for any cluster of electrodes, except for T7 in the TYP group. We thus decide not to use IQ as a covariate.

Comparisons were first made on absolute values. Then comparisons were made on relative values in cases where absolute values proved to be significantly different. Cohen's *d* was used to represent the effect size of post-hoc significant comparison results: small = 0.2, medium = 0.5 and large = 0.8.

Learning and performance on the sensory-motor procedural task. Results from Limoges et al. (2013), which were obtained from some of the participants included in the present report, showed that the TYP group performed systematically better than the ASD group across the three blocks of the sensory-motor procedural task, and that both groups improved performance at similar rate. This study, however, compared performance between block 1 vs. block 2, and block 2 vs. block 3, but did not compare performance between block 1 and block 3. Moreover, it did not have a



measure of the general/global performance for the whole task (i.e., performance was compared for each block rather than for the three blocks together). In the present study, the contact time with target was calculated, together with the number of contact losses with the target, for each of the 3 successive blocks. A learning index for the contact time with target was created by subtracting the mean contact time with target in block 3 minus the mean contact time with target in block 1. A performance index for the contact time with target was created by calculating the mean contact time with target for the three blocks all together. A learning and a performance index were also created for the number of contact losses with the target, using the same equations used for the learning and the performance index of contact time with target. We used *t* tests to compare groups on these variables. ANCOVA analysis revealed no need to control for PIQ when investigating learning and performance on the sensory-motor task. Cohen's *d* was used to represent the effect size of significant comparison results.

Correlation analyses. Correlation analyses tested whether associations existed between Delta EEG activity (absolute and relative) and variables on the sensory-motor procedural task (learning and performance) for NREM sleep stages (stage 2 and SWS). An alpha value of 0.05 was used as the criterion for statistical significance. To reduce the possibility of Type 1 errors, the same clusters of electrodes as for the between-group comparisons of Delta EEG activity were used. When significant results were found on clusters of electrodes, post hoc analyses were performed to verify if significant correlations could be found for individual electrodes. The Pearson's *r* coefficient was used for the correlation analyses.  $R^2$  was used to represent the effect size of post-hoc significant correlation results: small = 0.02, medium = 0.13 and large = 0.26.

## Results

### *Summary of sleep data*

Most of the participants of the present study were from the study of Limoges et al. (2005). As reported in the previous study, ASD and TYP participants differed in terms of sleep parameters. Concerning NREM sleep, participants with ASD had longer sleep latency ( $t(30) = -2.062, p = 0.048, d = 0.74$ ) and spent less time in SWS ( $t(31) = 2.111, p = 0.043, d = 0.74$ ) than TYP participants. No other significant differences were found (see Table 2).

### *Delta EEG activity during stage 2 and SWS*

Distribution of Delta EEG activity in the two groups of participants followed a normal distribution across the night. Delta EEG activity was high during the first hours of the night and diminished as the night progressed, showing a very low amount of Delta EEG activity from the 4<sup>th</sup> hour to the end of the night (Figure 1).

MANOVA tests showed no between-group differences for absolute Delta activity in the frontal clusters of electrodes, neither in stage 2 or SWS.

The MANOVA for stage 2 was significant for recording sites outside the frontal region ( $F(5, 27) = 3.07, p = 0.025$ ), showing that absolute Delta EEG activity was lower in the ASD group for the centro-parietal cluster (C3-P3-Pz-P4-C4;  $p = 0.014$ ), and tended to be less for the temporo-parieto-occipital cluster (Tp7-P7-O1-O2-P8-Tp8;  $p = 0.06$ ). Post hoc T-tests revealed that lower activities were most prominent at P3 ( $t(31) = 2.66, p = 0.012, d = 0.93$ ), Pz ( $t(31) = 2.82, p = 0.008, d = 0.98$ ), P4 ( $t(31) = 3.05, p = 0.005, d = 1.05$ ), O1 ( $t(31) = 2.36, p = 0.025, d = 0.83$ ) and O2 ( $t(31) =$

2.58,  $p = 0.015$ ,  $d = 0.90$ ) (Figure 2). Delta relative activity showed no significant difference between the two groups, whatsoever.

Absolute Delta EEG activity during SWS was analyzed using non-parametric tests. We found that it was lower in the ASD group for the temporo-occipital cluster (Tp7-P7-O1-O2-P8-Tp8;  $U = 67.00$ ,  $p = 0.014$ ) and the centro-parietal cluster (C3-Cp5-P3-Pz-P4-Cp6-C4;  $U = 71.00$ ,  $p = 0.021$ ). Post hoc T-tests revealed significant differences for the following individual electrodes: P7 ( $t(31) = 2.06$ ,  $p = 0.047$ ,  $d = 0.72$ ), P3 ( $t(31) = 2.46$ ,  $p = 0.02$ ,  $d = 0.86$ ), Pz ( $t(31) = 2.60$ ,  $p = 0.014$ ,  $d = 0.90$ ), P4 ( $t(31) = 2.56$ ,  $p = 0.016$ ,  $d = 0.90$ ), P8 ( $t(31) = 2.21$ ,  $p = 0.035$ ,  $d = 0.77$ ), O1 ( $t(31) = 3.00$ ,  $p = 0.005$ ,  $d = 1.05$ ), and O2 ( $t(31) = 3.08$ ,  $p = 0.004$ ,  $d = 1.07$ ) (Figure 3).

Group comparisons on relative Delta EEG activity during SWS were performed only in cases where absolute values proved to be significantly different (i.e., P7, P3, Pz, P4, P8, O1 and O2). Mann-Whitney tests showed a significantly diminished relative Delta activity in the ASD group for P3 ( $U = 79.00$ ,  $p = 0.043$ ,  $d = 0.64$ ), Pz ( $U = 60.00$ ,  $p = 0.007$ ,  $d = 0.75$ ), P4 ( $U = 77.00$ ,  $p = 0.036$ ,  $d = 0.75$ ), O1 ( $U = 74.00$ ,  $p = 0.027$ ,  $d = 0.63$ ), and O2 ( $U = 72.00$ ,  $p = 0.023$ ,  $d = 0.74$ ). There was a trend toward significance for P7 ( $U = 83.00$ ,  $p = 0.060$ ,  $d = 0.67$ ), and P8 ( $U = 86.00$ ,  $p = 0.076$ ,  $d = 0.66$ ) (Figure 4).

The diminished relative Delta EEG activity in the ASD group was accompanied by an increase in relative Theta EEG activity over P7 ( $t(31) = -2.46$ ,  $p = 0.02$ ,  $d = 0.86$ ), P3 ( $t(31) = -2.25$ ,  $p = 0.032$ ,  $d = 0.79$ ), Pz ( $t(31) = -2.49$ ,  $p = 0.019$ ,  $d = 0.87$ ), P4 ( $t(31) = -2.55$ ,  $p = 0.016$ ,  $d = 0.89$ ), P8 ( $t(31) = -2.61$ ,  $p = 0.014$ ,  $d = 0.91$ ), O1 ( $t(31) = -2.52$ ,  $p = 0.017$ ,  $d = 0.88$ ), and O2 ( $t(31) = -3.01$ ,  $p = 0.005$ ,  $d = 1.05$ ), but no difference on other frequency bands (alpha, beta, sigma) was found. Additional analyses disclosed that these results could be explained by an abrupt decrease in Delta activity from the

frontal to the parietal regions in the ASD group compared to the TYP group (Supplementary Figures 1 and 2).

#### *Sensory-motor procedural task*

No group difference was found for the number of contact losses, either for the learning index (ASD:  $17.42 \pm 1.33$  c.l.; TYP:  $20.75 \pm 1.39$  c.l.;  $t(25) = 1.73$ ,  $p = 0.10$ ), or for the performance index (ASD:  $29.32 \pm 1.36$ ; TYP:  $30.65 \pm 0.79$ ;  $t(25) = 0.83$ ,  $p = 0.41$ ). All subsequent analyses were therefore restricted to contact time. The performance index based on the contact time (in seconds) with target was lower in the ASD group compared to the TYP group (ASD:  $8.46 \pm 0.53$ ; TYP:  $12.40 \pm 0.43$  sec;  $t(25) = 5.70$ ,  $p = 0.001$ ,  $d = 2.20$ ), but no difference was found between the groups for the learning index (ASD:  $22.69 \pm 0.52$  sec.; TYP:  $23.57 \pm 0.31$ sec.;  $t(25) = 1.43$ ,  $p = 0.165$ ) (Figure 5).

#### *Correlations between absolute Delta activity and the sensory-motor procedural task*

Globally, absolute Delta EEG activity did not correlate with the sensory-motor procedural task, neither for the ASD nor the TYP group. The only exception was a negative correlation between absolute Delta EEG activity during SWS at Fp2 and the performance index in the ASD group ( $r(12) = -0.557$ ,  $p = 0.038$ ,  $r^2 = 0.31$ ).

#### *Correlations between relative Delta EEG activity and learning in the sensory-motor procedural task*

In the TYP group, we found a significant positive correlation between the relative Delta EEG activity during stage 2 of sleep and the learning index almost everywhere over the cortex. Results are presented in Table 3 and Figure 6A.

Also in the TYP group, relative Delta EEG activity during SWS correlated positively with the learning index for one cluster of electrodes located on the left temporo-parietal part of the cortex: P7-Tp7-T7 ( $r(11) = 0.555$ ,  $p = 0.049$ ). Post hoc analyses and individual electrodes analyses showed significant results for F7 ( $r(11) = 0.587$ ,  $p = 0.035$ ,  $r^2 = 0.35$ ), F8 ( $r(11) = 0.584$ ,  $p = 0.036$ ,  $r^2 = 0.34$ ), T7 ( $r(11) = 0.634$ ,  $p = 0.020$ ,  $r^2 = 0.40$ ), Tp7 ( $r(11) = 0.547$ ,  $p = 0.053$ ,  $r^2 = 0.30$ ) (Figure 6B), and a trend towards significance at O2 ( $r(11) = 0.533$ ,  $p = 0.061$ ,  $r^2 = 0.28$ ). A trend was also found for prefrontal electrodes cluster: Fp1-Fp2 ( $r(11) = 0.519$ ,  $p = 0.069$ ). Post-hoc analyses showed a trend towards significance for these two individual electrodes: Fp1 ( $r(11) = 0.516$ ,  $p = 0.071$ ,  $r^2 = 0.27$ ), and Fp2 ( $r(11) = 0.521$ ,  $p = 0.068$ ,  $r^2 = 0.27$ ).

In the ASD group, the only significant correlation was a positive correlation between relative Delta EEG activity and the learning index during stage 2, at O1 ( $r(12) = 0.558$ ,  $p = 0.038$ ,  $r^2 = 0.31$ ). No correlation was found between relative Delta EEG activity and the learning index during SWS in the ASD group.

*Correlations between relative Delta EEG activity and the performance level on the sensory-motor procedural task*

Relative Delta EEG activity correlated with the performance index in the ASD group only. During stage 2, significant positive correlations were found for the following clusters of electrodes in the ASD group: F3-Fz-F4 ( $r(12) = 0.618$ ,  $p = 0.018$ ), P8-Tp8-T8 ( $r(12) = 0.553$ ,  $p = 0.040$ ), C3-Cp5-P3-Pz-P4-Cp6-C4 ( $r(12) = 0.571$ ,  $p = 0.033$ ). Post-hoc analyses and individual electrodes analyses revealed significant results at: F3 ( $r(12) = 0.603$ ,  $p = 0.023$ ,  $r^2 = 0.36$ ), Fz ( $r(12) = 0.631$ ,  $p = 0.015$ ,  $r^2 = 0.40$ ), F4 ( $r(12) = 0.604$ ,  $p = 0.022$ ,  $r^2 = 0.37$ ), F8 ( $r(12) = 0.533$ ,  $p = 0.050$ ,  $r^2 = 0.28$ ), C3 ( $r(12) = 0.629$ ,  $p = 0.016$ ,  $r^2 = 0.40$ ), C4 ( $r(12) = 0.651$ ,  $p = 0.012$ ,  $r^2 = 0.42$ ), T8 ( $r(12) = 0.586$ ,  $p = 0.028$ ,  $r^2 = 0.34$ ), Cp5 ( $r(12) = 0.554$ ,  $p = 0.040$ ,  $r^2 =$

0.31), Cp6 ( $r(12) = 0.562, p = 0.037, r^2 = 0.32$ ), and Tp8 ( $r(12) = 0.544, p = 0.044, r^2 = 0.30$ ) (Figure 7). A trend was also seen at P4 ( $r(12) = 0.506, p = 0.065, r^2 = 0.26$ ).

During SWS, a trend toward a significant correlation was observed between relative Delta EEG activity and the performance index in the ASD group for one cluster of electrodes: F3-Fz-F4 ( $r(12) = 0.510, p = 0.062$ ). Post-hoc analyses revealed a significant result at F3 ( $r(12) = 0.543, p = 0.045, r^2 = 0.30$ ). A trend was found at Fz ( $r(12) = 0.520, p = 0.057, r^2 = 0.27$ ).

## Discussion

First, we investigated whether Delta EEG activity was different between ASD and TYP during NREM sleep. Delta EEG activity was significantly reduced in the ASD group compared to the TYP group at the parieto-occipital recording sites. This was true for absolute activity during stage 2 as well as for absolute and relative activity during SWS. The diminished Delta activity in the ASD group was accompanied with an increase in relative Theta activity. Then we investigated whether Delta EEG activity during stage 2 and SWS was associated with sensory-motor procedural memory in ASD and TYP individuals. Delta EEG activity during NREM sleep, especially during stage 2, facilitated the encoding of a sensory-motor procedural task, in both groups of participants. In the TYP group, Delta activity almost all over the cortex was associated with learning. In the ASD group, only Delta activity over the occipital region was associated with learning, despite a similar learning index to that of TYP individuals. Delta activity was associated with performance in the ASD group only, as the performance level was lower in this group compared to the TYP group.



*Low Delta EEG activity during stage 2 and SWS over the parieto-occipital region in ASD.*

Two previous studies reported on Delta EEG activity during sleep in ASD. Tani et al. (2004) found a non-significant reduction of Delta activity during Stage 2 and SWS, but only the EEG from C4 electrode was analyzed. The inclusion of participants with comorbid insomnia and depression or anxiety was another shortcoming since these disorders all have an impact on sleep macrostructure and microstructure (Krystal et al., 2002; Sysoeva and Verbitsky, 2013; Thase, 2006). These results and ours do not corroborate those of Lazar et al. (2010) who rather found a widespread significant increase, including in the frontal region, of relative Delta activity in patients diagnosed with Asperger syndrome during NREM sleep taken as a whole. The discrepancy between both sets of results can possibly be explained by the presence of children and adolescents in Lazar et al.'s sample. Indeed, age is a confounding factor since the amount of Delta EEG activity during sleep follows a developmental curve in the normal population, according to which high amount of Delta activity prevail during childhood, followed by a massive decline from age 11 until age 17, and a slower decline during adulthood (Campbell and Feinberg, 2009).

Delta EEG activity is thought to reflect the membrane polarization status within the thalamo-cortical network (Steriade et al., 1990). Since significantly diminished Delta EEG activity in our group of ASD participants was observed not only during SWS, but also during stage 2, a sleep stage during which the thalamo-cortical network is just starting to hyperpolarize, low Delta activity over the parieto-occipital regions could represent a stable characteristic of the thalamo-cortical functioning (Nair et al., 2013; McGrath et al., 2013). The fact that the diminished Delta EEG activity was specific to the primary and associative visual areas might be a surprising finding considering some histological and neuroanatomical studies of ASD pointing towards the frontal lobes. Hence, atypical cortical minicolumns were primarily observed in the frontal region and much less so in the occipital region (Buxhoeveden et al., 2006;



Casanova et al., 2002; Courchesne et al., 2005). Developmental studies have also shown excessive growth of white and gray matters in the frontal lobes during the first years of life in ASD children (Amaral et al., 2008). Our results suggest that after reaching adulthood, such an atypical developmental curve of the frontal lobes is not associated with atypical spontaneous generation of Delta EEG activity during NREM sleep, a marker of brain synaptic density and oxygen consumption rate in typically developing individuals (Feinberg and Campbell, 2010).

On the other hand, there is a substantial body of literature on the involvement of visual areas in the pathophysiology of ASD, with which our results are concordant. Both cortical thickness and cerebral activity are increased in visual areas in individuals with ASD (Hyde et al., 2010; Samson et al., 2012). As for EEG activity during sleep, Daoust et al. (2004) have observed less Beta activity over the parieto-occipital region during REM sleep in adults with ASD compared to TYP. Léveillé et al. (2010) reported that greater EEG coherence during NREM sleep in a group of adults with ASD always involved intrahemispheric communication between the left visual cortex and more anterior regions. Note also that these results are in accordance with studies linking cognitive performance in ASD with the parieto-occipital region of the brain (Baldassi et al., 2009; Bertone et al., 2005; Grigorenko et al., 2002; Joseph et al., 2009; Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Stevenson and Gernsbacher, 2013).

Complementary analyses in the present study showed that the decreased relative Delta activity in the ASD group compared to the TYP group was accompanied by increased relative Theta EEG activity over the parieto-occipital regions. Given that absolute Delta activity over the parieto-occipital regions was lower compared to TYP, we conclude that there is an energy redistribution of EEG energy towards a faster frequency window in ASD.

The Supplementary data provides additional evidence in favor of an atypical distribution of EEG activity in ASD by comparing Delta EEG activity of TYP and ASD participants along the antero-posterior axis. We observed that both groups of participants showed a high amount of Delta EEG activity over the frontal regions of the brain, at midline sagittal and proximal to the midline sagittal. Then, Delta EEG decreased toward posterior parts of the brain in both groups of participants, with lowest values in occipital regions. In the ASD group, the Delta EEG activity dropped more abruptly from the frontal to the parietal regions than in the TYP group. Laterally, Delta EEG activity reached its lowest values in the temporal regions, with no differences between ASD and TYP.

*Delta EEG activity is associated with sensory-motor procedural encoding.*

To our knowledge, this is the first study to suggest that Delta EEG activity during NREM sleep eases the encoding of new sensory-motor procedural information. Previous studies from Van Der Werf et al. (2011) and Antonenko et al. (2013) did not support such a claim, but both studies used protocols altering Delta EEG activity (e.g. experimentally decreasing or increasing Delta activity). In such cases, Delta EEG activity might not fulfill the exact same function than when it is spontaneously produced by the brain. On the other hand, the results obtained in the present study are in line with the results from Limoges et al. (2013) which demonstrated that a high amount of SWS in the last part of the night was associated with better encoding of sensory-motor procedural information. Unfortunately, in the present study, too few participants had enough Delta EEG activity during NREM sleep by the last third of the night to test whether end-of-night Delta EEG activity bear the highest association with encoding sensory-motor procedural information.

Although Delta EEG activity during both stage 2 and SWS seemed to facilitate the encoding of sensory-motor procedural information, Delta activity during stage 2

seemed to play a more important role. This is not the first study to link stage 2 of sleep to the concept of procedural memory. In fact, studies consistently reported a link between stage 2 and memory consolidation (e.g. Smith and Macneil, 1994; Fogel and Smith, 2006; Fogel et al., 2007; Tamaki et al., 2009; Barakat et al., 2011; Tamaki et al., 2008; Peters et al., 2008; Morin et al., 2008), and sometimes even a specific role of stage 2 in sensory-motor procedural memory consolidation (Smith and Macneil, 1994). Our study is probably the first to show an important role of stage 2 of sleep in the encoding of new information. This might suggest that preparation for the encoding of new information occurs simultaneously to the transfer of learning from short-term memory to long-term memory (memory consolidation).

*Delta EEG activity differs in terms of cortical networks involved in the encoding of sensory-motor procedural learning and performance in adults with ASD compared to TYP.*

As suggested by previous studies (Limoges et al., 2005; Gidley Larson and Mostofsky, 2008), adults with ASD improved at similar rate than TYP on the rotary pursuit task. Delta EEG activity was positively linked with learning the task at electrodes located almost all over the cortex in the TYP group, and only at electrodes located over the visual cortex in the ASD group. This result is consistent with previous studies that found that people with ASD rely more strongly than TYP on their visual system for the execution of diverse cognitive tasks involving visual processing (Samson et al., 2012).

*Delta EEG activity is associated with sensory-motor procedural performance in the ASD group only.*

Participants with ASD performed less well at the rotary pursuit task compared to TYP participants, as found in previous studies (Gidley Larson and Mostofsky, 2008; Limoges et al., 2005). Moreover, Delta EEG activity in the motor regions was related with performance at the sensory-motor procedural task only in this group of participants. This suggests an atypical involvement of Delta activity in relation with sensory-motor procedural performance in the ASD group.

#### *Limitations of the study*

This study has some limitations. The sample size was relatively small due to strict selection criteria: the participants were free from medication and had no neurologic, psychiatric or sleep problem comorbid conditions. Our stringent selection criteria, however, insured that these confounding variables would not affect EEG activity. Still, more research with larger sample sizes would be needed to confirm the results obtained in the present study. Also, many statistical analyses were performed, increasing the chances of false positive results. We minimized the chances of false positives by performing analyses on electrode clusters first, then using post-hoc individual electrode analyses only when significant results were obtained at the cluster level. Finally, IQ in the ASD group was lower than that in the TYP group. Although this group difference was statistically significant, further analyses confirmed that IQ was neither linked with Delta activity nor with learning or performance on the procedural task.

## **Conclusion**

In conclusion, the present study revealed an atypical thalamo-cortical functioning in the parieto-occipital region in people with ASD. This study also showed that the role of Delta EEG activity during NREM sleep, and especially during stage 2 of sleep, is not meant only to facilitate the encoding of declarative memory as suggested by previous studies, but also to facilitate the encoding of procedural memory. Finally, sleep mechanisms facilitate learning and performance on a sensory-motor procedural task in atypical ways in people with ASD.

**Acknowledgments**

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research to RG (MOP 79628: Brain connectivity in autism: an EEG and cognitive study). Recordings and testing were performed by Élyse Limoges, Christianne Bolduc and Anne-Marie-Daoust; their dedication and involvement were essential elements in this project. The authors also gratefully acknowledge the skillful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination). We also want to thank the participants for their precious involvement in this project.



## References

- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the youth self report and 1991 PROFILE*. Burlington (VT): University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Amaral, D.G., Schumann, C.M. and Wu Nordahl, C. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*. 31(3). 137-145.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>th</sup> ed). Washington, (DC): American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5<sup>th</sup> ed). Washington, (DC): American Psychiatric Association.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J. and Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*. 37(7), 1242-1251.
- Baldassi, S., Pei, F., Megna, N., Recupero, G., Viespoli, M., Igliozi, R.,...Cioni, G. (2009). Search superiority in autism within, but not outside the crowding regime. *Vision Research*. 49(16), 2151-2156.
- Barakat, M., Doyons, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin A, Poirier G.,... Carrier J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research*. 217(1):117-21.
- Beck, A.T., Steer, R.A. and Brown, G.K. (1998). *Inventaire de Dépression de Beck. Manuel*, 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: Psychological corporation, Harcourt Brace.
- Bergeron, J., Landry, M. and Bélanger, D. (1976). The development and validation of a French form of the state-trait anxiety inventory. In: Spielberger, C.D. and Diaz-Guerrero, R. (1990). *Cross-cultural anxiety*. Washington (DC): Hemisphere Publishing. p. 41-50.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P. and Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*. 128(10), 2430-2441.
- Born, J. and Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*. 76(2), 192-203.

Buckley, A.W., Rodriguez, A.J., Jennison, K., Buckley, J., Thurm, A., Sato, S. and Swedo, S. (2010). Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 164(11), 1032-1037.

Buxhoeveden, D.O., Semendeferi, K., Buckwalter, J., Schenker, N., Switzer, R. and Courchesne, E. (2006). Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 32(5), 483-491.

Campbell, I.G. and Feinberg, I. (2009). Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement Delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), 5 177-5 180.

Casanova, M.F., Buxhoeveden, D.P., Switala, A.E. and Roy, E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 58(3), 428-432.

Casanova, M.F., El-baz, A., Vanbogaert, E., Narahari, P. and Switala, A. (2010). A topographic study of minicolumnar core width by lamina comparison between autistic subjects and controls: Possible minicolumnar disruption due to an anatomical element in-common to multiple laminae. *Brain Pathology*. 20(2), 451-458.

Casanova, M.F., Van Kooten, I.A., Switala, A.E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbush, H.W....Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*. 112(3), 287-303.

Courchesnes, E., Redcay, E., Morgan, J.T. and Kennedy, D.P. (2005). Autism at the beginning : Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*. 17(3), 577-597.

Daoust, A.M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L. and Godbout, R. (2004). EEG spectral Analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*. 115(6), 1368-1373.

Dawson, M., Soulières, I., Gernsbacher, M.A. and Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychological Science*. 18(8), 657-662.

De Gennero, L., Ferrara, M., Curcio, G. and Christiani, R. (2001). Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clinical Neurophysiology*. 112(10), 1901-1911.

Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L.Q., Sklar, A.B., Castellanos, F.X. and Milham, M.P. (2009). *Biological Psychiatry*. 65(1), 63-74.

Doyon, J., Penhune, V. and Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor learning. *Neuropsychologia*. 41(3), 252-262.

Feinberg, I. and Campbell, I.G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: An index of a fundamental brain reorganization. *Brain & Cognition*. 72(1), 56-65.

Fogel, S.M. and Smith, C.T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *Journal of Sleep Research*. 15(3), 250-255.

Fogel, S.M., Smith, C.T. and Cote, K.A. (2007). Dissociable learning-dependant changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research*. 180(1), 48-61.

Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Vagnoli, C. and Valente, D. (2011). Sleep in children with autism with and without autistic regression. *Journal of Sleep Research*. 20(2), 338-347.

Gidley Larson, J.C. and Mostofsky, S.H. (2008). Evidence that the pattern of visuomotor sequence learning is altered in children with autism. *Autism Research*. 1(6), 341-353.

Godbout, R. (2010). Sleep in autism spectrum disorders. In : Pandi-Perumal, S.R. and Kramer, M. (dir.), *Sleep and mental illness*, (chap. 23, p. 261-264.). Cambridge (UK): Cambridge University Press.

Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, É., Stip, E. and Mottron, L. (2000). A laboratory study of sleep in Asperger syndrome. *Neuroreport*. 11(1), 127-130.

Grabb, M. (2014). How can biomarkers enhance clinical trials in autism spectrum disorder? 23<sup>rd</sup> International Meeting for Autism Research (IMFAR), Atlanta, May 15-17, Abstract # 152.003: 497.

<https://imfar.confex.com/imfar/2014/webprogram/Paper17700.html>

Grigorenko, E.L., Klin, A., Pauls, D.L., Senft, R., Hooper, C. and Volkmar, R. (2002). A descriptive study of hyperlexia in a clinically referred sample of children with development delays. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 32(1), 3-12.

Hahamy, A., Behrmann, M. and Malach, R. (2015). The idiosyncratic brain : Distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*. 18(2), 302-309.

Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D. and Nissen, C. (2012). EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *Journal of Sleep Research*. 21(6), 612-619.

Huber, R., Guilardi, M.F., Massimini, M. and Tononi (2004). Local sleep and learning. *Nature*. 430(6995), 78-81.

Hyde, K.L., Samson, F., Evans, A.C., Mottron, L. (2010). Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Human Brain Mapping*. 31(4), 556-566

Joseph, R.M., Keehn, B., Connolly, C., Wolfe, J.M. and Horowitz, T.S. (2009). Why is the visual search superior in autism spectrum disorder? *Developmental Science*. 12(6), 1083-1096.

Just, M.A., Keller, T.A. and Kana, R.K. (2013). A theory of autism based on frontal-posterior underconnectivity. In Just, M.A. and Pelphrey, K.A. (Eds.) *Development and brain systems in autism* (pp. 35-63). New York: Psychology Press.

Krystal, A.D., Edinger, J.D., Wohlgemuth, W.K. and Marsh, G.R. (2002). NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*. 25(6), 626-636).

Lambert, A., Tessier, S., Rochette, A.C., Scherzer, P., Mottron, L. and Godbout, R. (2015, in press). Poor sleep affects daytime functioning in typically developing and autistic children not complaining of sleep problems: a questionnaire-based and polysomnographic study. *Research in Autism Spectrum Disorders*.

Landsness, E.C., Crupi, D., Hulse, B.K., Peterson, M.J., Huber, R., Ansari, H. ... Tononi, G. (2009). Sleep-dependent improvement in visuo-motor learning: a causal role for slow-waves. *Sleep*. 32(10), 1273-1284.

Lazar, A.S., Lazar, Z.I., Biro, A., Gyori, M., Tarnok, Z., Prekop, C. ... Bodizs, R. (2010). Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: An EEG spectral and phase coherence study. *Clinical Neurophysiology*. 121(11), 1844-1854.

Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M. and McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 19(3), 363-387.

- Léveillé, C., Barbeau, E.B., Bolduc, C., Limoges, E., Chevrier, E., Mottron, L. and Godbout, R. (2010) Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: A REM sleep EEG coherence study. *Autism Research*. 3(5): 280-285.
- Limoges, É., Bolduc, C., Berthiaume, C., Mottron, L. and Godbout, R. (2013). Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Research in Developmental Disabilities*. 34(4), 1322-1335. Corrigendum in 2015; 40(1): 73.
- Limoges, É., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C. and Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*. 128(5), 1049-1061.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Leventhal, B.L., DiLavore, P.C., Pickles, A. and Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 30(3), 205-223.
- Määttä, S., Landsness, E., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Guilardi, M.F., Tononi, G. (2010). The effect of morning training on night sleep: A behavioral and EEG study. *Brain Research Bulletin*. 82(1-2), 118-123.
- Marzano, C., Ferrare, M., Curcio, G. and de Gennaro, L. (2010). The effect of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *Journal of Sleep Research*. 19(2), 260-268.
- McGrath, J., Johnson, K., O'Hanlon, E., Garavan, H., Leemans, A. and Gallagher, L. (2013). Abnormal functional connectivity during visuospatial processing is associated with disrupted organisation of white matter in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*. 7,434.
- Minshew, N.J. and Keller, T.A. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current Opinion in Neurology*, 23(2), 124-130.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L.G. and Carrier, J. (2008). *Sleep*. 31(8), 1149-1156.
- Mountcastle, V.B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*. 120(4), 701-722.

- Nair, A., Treiber, J.M., Shukla, D.K., Shih, P. and Müller, R.A. (2013). Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: A study of functional and anatomical connectivity. *Brain*. 136(6), 1 942-1 955.
- Peters, K.R., Ray, L., Smith, V. and Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *Journal of Sleep Research*. 17(1), 23-33.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N. and Nuwer, M.R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*. 30(6), 547-558.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects*. Los Angeles : Brain information service/Brain research institute, University of California.
- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I. and Zeffiro, T.A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Human Brain Mapping*. 33(7), 1553-1581.
- Simard, I., Luck, D., Mottron, L., Zeffiro, T.A., Soulières, I. (2015). Autistic fluid intelligence: Increased reliance on visual functional connectivity with diminished modulation of coupling by task difficulty. *NeuroImage. Clinical*. 9, 467-478.
- Smith, C. and MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *Journal of Sleep Research*. 3(4), 206-213.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E.B., Sahyoun, C.P., Strangman, G.E., Zeffiro, T.A. and Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human Brain Mapping*. 30(12), 4082-4107.
- Spielberger. C., Gorsuch, R. and Lushene, R. (1970). *STAI manual for State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto (CA): Consulting Psychologist Press.
- Steriade, M., Dossi, R.C. and Nunez, A. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *Journal of Neuroscience*. 11(10), 3200-3217.



- Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R.R., Lopes de Silva, F.H., and Mesulam, M.M. (1990). Report of IFCN committee on basic mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 76(6), 481-508.
- Stevenson, J.L. and Gernsbacher, M.A. (2013). Abstract spatial reasoning as an autistic strength. *PloS One*. 8(3), e59329.
- Sysoeva, Yu Yu., and Verbitsky, E.V. (2013). Influence of the level of trait anxiety on sleep EEG of men and women. *Human Physiology*. 39(6), 655-662.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H. and Hori, T. (2008) Fast sleep spindle (13–15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep* 31(2), 204–211.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H. and Hori, T. (2009). Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: A study using sLORETA. *Clinical Neurophysiology*. 120(5), 878-886.
- Tani, P., Lindberg, N., Wendt T, N., Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B. and Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*, 50(2), 147-152.
- Thase, M. E. (2006). Depression and sleep: Pathophysiology and treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 8(2), 217-226.
- Tononi, G. and Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin*. 62(2), 143-150.
- Tononi, G. and Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*. 10(1), 49-62.
- Tononi, G. and Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 81(1), 12-34.
- Van Der Werf, Altena, E., Vis, J.C., Koene, T and Van Semeran E.J. (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Progress in Brain Research*. 193, 245-255.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition*. San Antonio (TX): Psychological Corporation.

**Table 1**  
**Characteristics of study participants**

	TYP (n = 18) 1 F : 17 M	ASD (n = 15) 1 F : 14 M	<i>p</i>
Age (years)			
<i>M</i>	21.00	22.27	.37
SD	4.17	3.73	
Range	15-17	16-27	
FSIQ			
<i>M</i>	115.06	102.87	.01
SD	13.48	10.20	
Range	91-136	83-120	
PIQ			
<i>M</i>	112.63	102.73	.06
SD	13.15	14.53	
Range	87-132	82-132	
VIQ			
<i>M</i>	114.38	102.47	.02
SD	11.79	14.76	
Range	95-134	66-121	

FSIQ: full-scale IQ; PIQ: performance IQ subscale; VIQ: verbal IQ subscale. All scales analyzed by WAIS-III (wechsler, 1997).

**Table 2****Sleep parameters of study participants**

Sleep parameters	TYP (n = 18)	ASD (n = 15)	<i>p</i>
Sleep latency (min)	10.04 ± 1.53	17.82 ± 3.96	0.05
SWS latency (min)	17.46 ± 2.33	20.49 ± 2.89	n.s.
REM latency (min)	68.02 ± 5.23	71.84 ± 3.75	n.s.
Duration of stage 1 (min)	22.76 ± 2.99	28.27 ± 3.18	n.s.
Duration of stage 2 (min)	271.37 ± 10.03	269.18 ± 11.53	n.s.
Duration of SWS (min)	50.30 ± 9.79	40.67 ± 8.64	0.04
Duration of REM (min)	104.57 ± 4.40	115.98 ± 9.71	n.s.
Wake time after sleep onset (min)	21.70 ± 6.56	25.31 ± 5.06	n.s.

SWS: Slow-wave sleep; REM: Rapid eye movement sleep.

**Table 3**

Correlational results between relative Delta activity and the learning index in the TYP group during stage 2

Electrodes	Pearson's r	p	r <sup>2</sup>
<b>Fp1-Fp2</b>	0.612	0.026	
Fp1	0.619	0.024	0.38
Fp2	0.603	0.029	0.36
<b>F3-Fz-F4</b>	0.614	0.025	
F3	0.548	0.053	0.30
Fz	0.647	0.017	0.42
F4	0.633	0.020	0.40
<b>F7</b>	0.648	0.017	0.42
<b>F8</b>	0.645	0.017	0.42
<b>C3-Cp5-P3-Pz-P4-Cp6-C4</b>	0.615	0.025	
C3	0.629	0.021	0.40
Cp5	0.535	0.060	0.29
P3	0.551	0.051	0.30
Pz	0.604	0.029	0.37
P4	0.611	0.027	0.37
Cp6	0.640	0.018	0.41
C4	0.660	0.014	0.44
<b>P7-Tp7-T7</b>	0.543	0.055	
P7	0.463	n.s.	
Tp7	0.555	0.049	0.31
T7	0.603	0.029	0.36
<b>P8-Tp8-T8</b>	0.551	0.051	
P8	0.468	n.s.	
Tp8	0.572	0.041	0.33
T8	0.589	0.034	0.35
<b>O1</b>	0.419	n.s.	
<b>O2</b>	0.549	0.052	0.30

r<sup>2</sup> : Coefficient of determination

### Figure Captions

Figure 1. Distribution of absolute Delta EEG activity across the night in the prefrontal region of the brain in typically-developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. The same pattern was observed with other recording sites.

Figure 2. Absolute Delta activity during stage 2 sleep in the posterior regions of the brain in typically-developed individual (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*  $p \leq 0.05$

Figure 3. Absolute Delta activity during Slow-Wave Sleep in the posterior regions of the brain in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*  $p \leq 0.05$

Figure 4. Relative Delta activity (%) during Slow-Wave Sleep in the posterior regions of the brain in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*  $p \leq 0.05$

Figure 5. Learning and performance indices in typically developed individuals (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants on a sensory-motor procedural memory task. \*\*  $p \leq 0.01$

Figure 6. Correlations between relative Delta activity and the learning index of the sensory-motor procedural memory task in the TYP group. Black recording electrode sites: significant positive correlations. A) Stage 2 sleep; B) Slow-Wave Sleep ( $p \leq 0.05$ )

Figure 7. Correlations between relative Delta activity during stage 2 of sleep and the performance index on the sensory-motor procedural memory task in the Autistic Spectrum Disorder (ASD) group. Black recording electrode sites: significant positive correlations ( $p \leq 0.05$ ).



Figure 1.

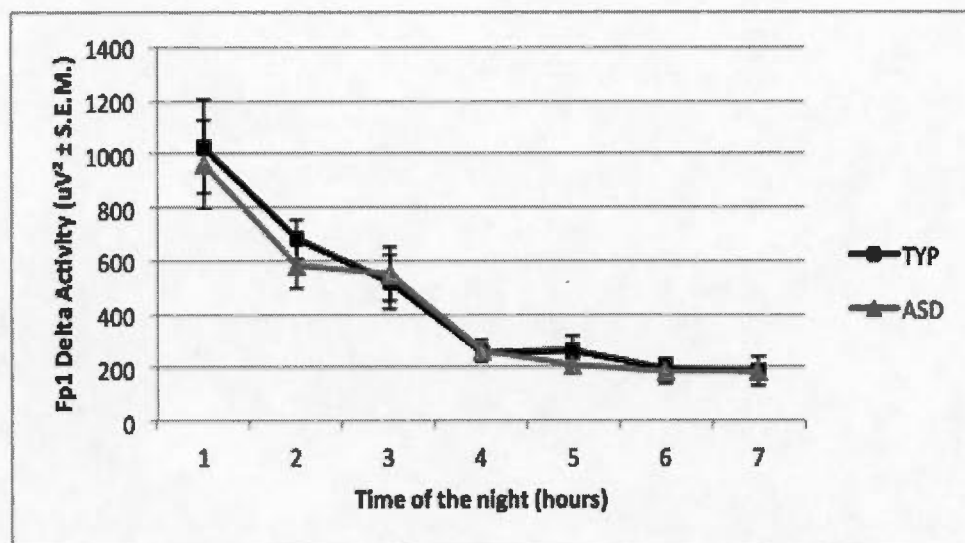


Figure 2.

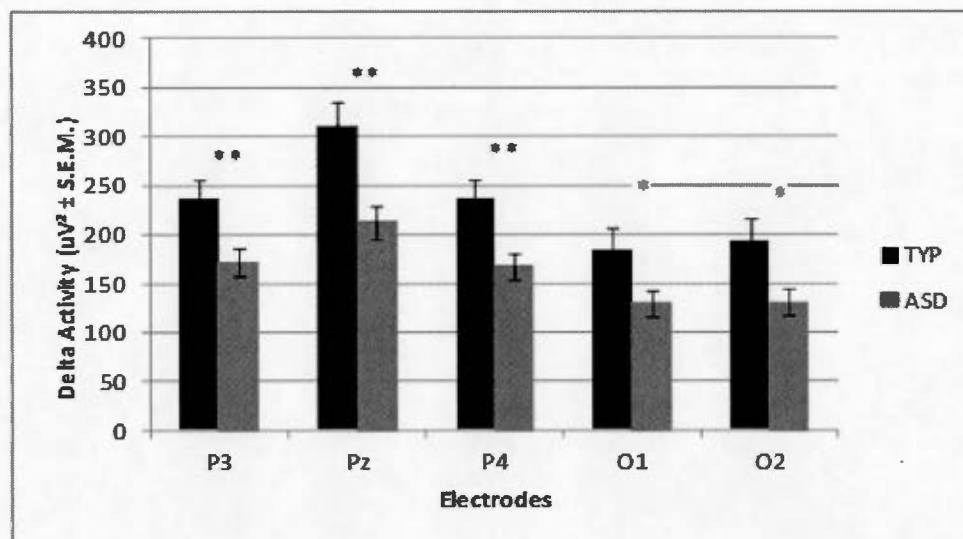
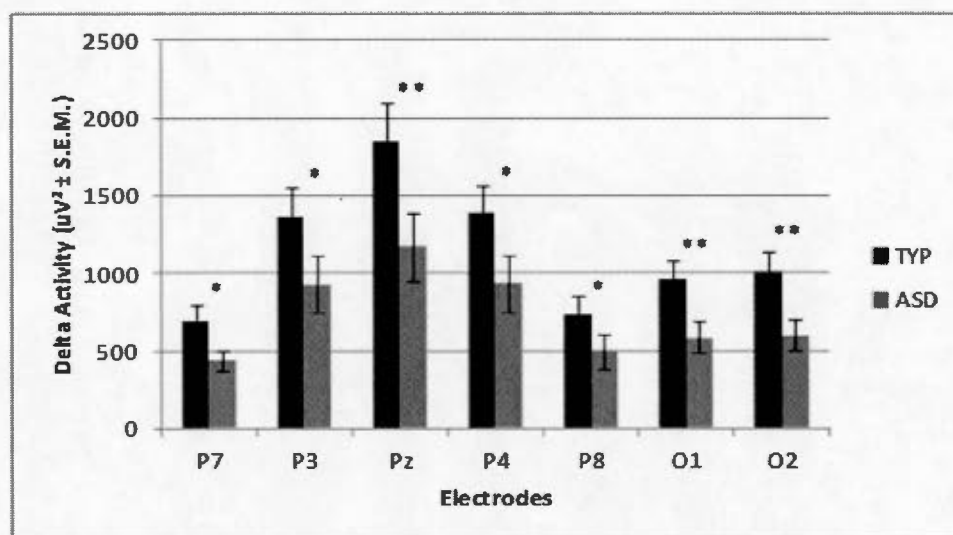


Figure 3.



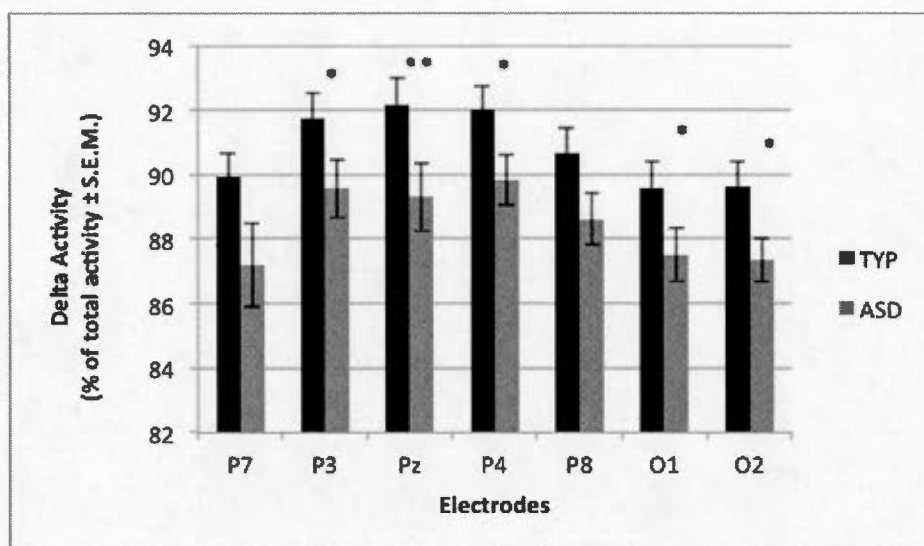
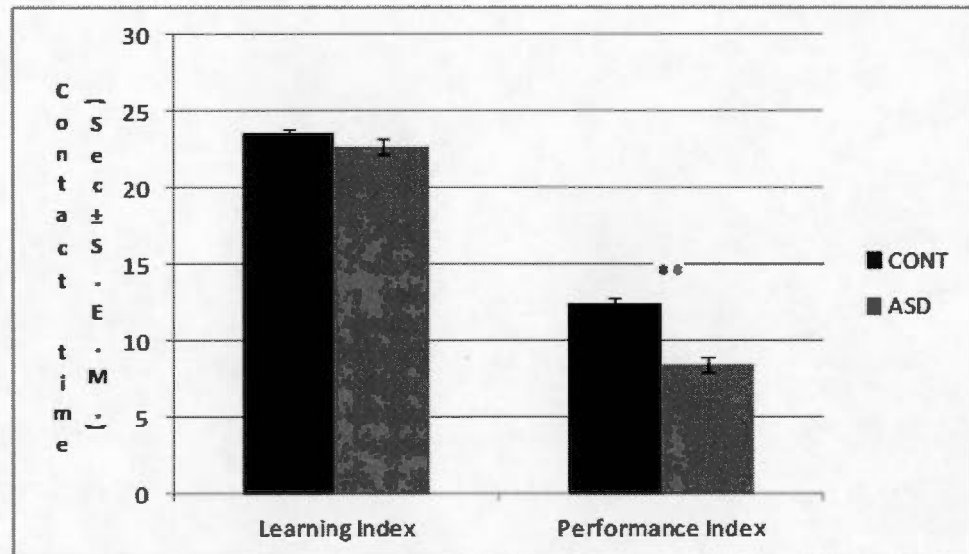
**Figure 4.**

Figure 5.



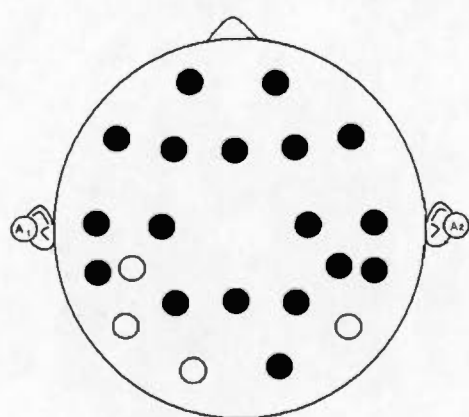
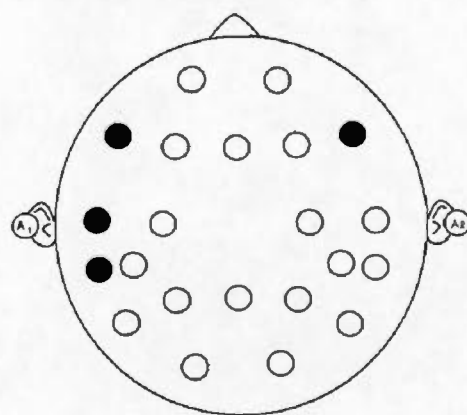
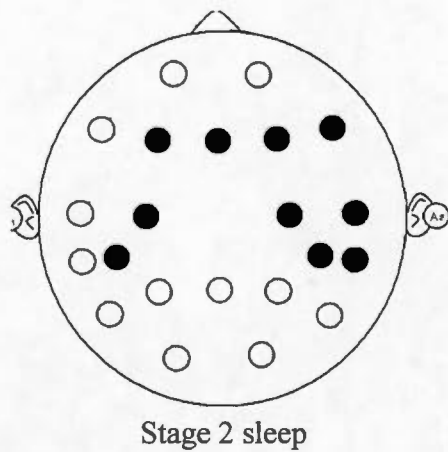
**Figure 6.****A) Stage 2 Sleep****B) Slow-Wave-Sleep**



Figure 7.



## Supplementary material

To analyze Delta activity along the anterior-posterior axis in the ASD and in the TYP groups, repeated-measures ANOVA as a function of Electrode x Group were run, for each of the sleep stages (Stage 2 and SWS). For these analyses, left and right homologous electrodes were paired (Fp1-Fp2, F3-F4, F7-F8, C3-C4, T7-T8, P3-P4, and O1-O2), leaving the midline sagittal electrodes unpaired (Fz, Pz). A repeated contrast was used for 1) Fp1-Fp2 vs. F3-F4, F3-F4 vs. C3-C4, C3-C4 vs. P3-P4, and P3-P4 vs. O1-O2, and 2) Fp1-Fp2 vs. F7-F8, F7-F8 vs. T7-T8, T7-T8 vs. P7-P8, and P7-P8 vs. O1-O2. A simple contrast was used for Fz vs. Pz. Effect size is reported as partial eta squared ( $\eta^2$ ): small = 0.01, medium = 0.06 and large = 0.14.

### *Stage 2 absolute Delta activity across groups along the anterior-posterior axis*

Analysis of Stage 2 absolute Delta activity along the anterior-posterior axis using a repeated-measures ANOVA as a function of the midline sagittal Electrodes (Fz vs. Pz) x Group during stage 2 showed a main effect of Electrode ( $F(1,31) = 130.18, p = 0.000, \eta^2 = 0.81$ ), a main effect of Group ( $F(1,31) = 4.30, p = 0.046, \eta^2 = 0.12$ ), and an interaction Electrode x Group ( $F(1,31) = 4.74, p = 0.037, \eta^2 = 0.13$ ). Indeed, both groups showed a significant decrease in Delta activity from Fz to Pz, but the ASD group showed a more important decrease in Delta activity than the TYP group (Supplementary Figure 1A).

Analysis of Stage 2 absolute Delta activity across groups along the anterior-posterior axis using a repeated-measures ANOVA as a function of Electrodes proximal to the midline sagittal line (Fp1-Fp2 vs. F3-F4, F3-F4 vs. C3-C4, C3-C4 vs. P3-P4, P3-P4 vs. O1-O2) showed a main effect of Electrode ( $F(2.32, 71.90) = 96.48, p = 0.000, \eta^2 = 0.76$ ), no effect of Groups ( $F(1,31) = 2.77, p = 0.106$ ) and an Electrode x Group interaction ( $F(2.32, 71.90) = 5.34, p = 0.005, \eta^2 = 0.15$ ). Delta activity increased

from Fp1-Fp2 to F3-F4 ( $F(1,31) = 20.83, p = 0.000, \eta^2 = 0.40$ ), without any differences between groups ( $F(1,31) = 3.07, p = 0.090$ ). Delta activity decreased from F3-F4 to C3-C4 ( $F(1,31) = 293.48, p = 0.000, \eta^2 = 0.90$ ) in both groups of participants but it was greater in the ASD group ( $F(1,31) = 5.54, p = 0.025, \eta^2 = 0.15$ ). Delta activity also decreased from C3-C4 to P3-P4 ( $F(1,31) = 52.20, p = 0.000, \eta^2 = 0.63$ ) in both groups of participants but again the effect was greater in the ASD group ( $F(1,31) = 4.72, p = 0.038, \eta^2 = 0.13$ ). Finally, Delta activity decreased in both groups from P3-P4 to O1-O2 ( $F(1,31) = 20.46, p = 0.000, \eta^2 = 0.40$ ), in a similar manner ( $F(1,31) = .07, p = 0.800$ ) (Supplementary Figure 1B).

Analysis of Stage 2 absolute Delta activity across groups along the anterior-posterior axis using a repeated-measures ANOVA as a function of Electrodes distal to the midline sagittal part of the brain (Fp1-Fp2 vs. F7-F8, F7-F8 vs. T7-T8, T7-T8 vs. P7-P8, P7-P8 vs. O1-O2) showed a main effect of Electrode ( $F(1.87, 57.97) = 144.50, p = 0.000, \eta^2 = 0.82$ ), no Group effect ( $F(1,31) = 1.31, p = 0.261$ ) and a Electrode x Group interaction ( $F(1.87, 57.97) = 4.10, p = 0.024, \eta^2 = 0.12$ ). Repeated contrasts showed that both groups displayed a decrease from Fp1-Fp2 to F7-F8 ( $F(1,31) = 539.41, p = 0.000, \eta^2 = 0.95$ ), and from F7-F8 to T7-T8 ( $F(1,31) = 224.63, p = 0.000, \eta^2 = 0.88$ ), and an increase from T7-T8 to P7-P8 ( $F(1,31) = 7.16, p = 0.012, \eta^2 = 0.19$ ), and then from P7-P8 to O1-O2 ( $F(1,31) = 154.08, p = 0.000, \eta^2 = 0.83$ ). No contrast analysis showed a specific effect of Group ( $p > 0.05$ ) (Supplementary Figure 1C).

#### *SWS absolute Delta activity across groups along the anterior-posterior axis*

Analysis of Stage SWS absolute Delta activity along the anterior-posterior axis using a repeated-measures ANOVA as a function of the midline sagittal Electrodes (Fz vs. Pz) x Group showed a main effect of Electrode ( $F(1,31) = 46.42, p = 0.000, \eta^2 = 0.60$ ), a main effect of Group ( $F(1,31) = 3.97, p = 0.055, \eta^2 = 0.11$ ), and an Electrode

x Group interaction ( $F(1,31) = 5.10, p = 0.031, 0.14$ ). Both groups showed less Delta activity at Pz than Fz, and this effect was greater in the ASD group (Supplementary Figure 2A).

Analysis of Stage SWS absolute Delta activity along the anterior-posterior axis for electrodes proximal to the midline sagittal (Fp1-Fp2 vs. F3-F4, F3-F4 vs. C3-C4, C3-C4 vs. P3-P4, P3-P4 vs. O1-O2) showed a main effect of Electrode ( $F(2.32,71.92) = 79.46, p = 0.000, \eta^2 = 0.72$ ), no effect of Group ( $F(1,31) = 3.32, p = 0.080$ ) and an Electrode x Group interaction ( $F(2.32, 71.92) = 5.65, p = 0.004, \eta^2 = 0.15$ ). Delta activity increased from Fp1-Fp2 to F3-F4 ( $F(1,31) = 13.45, p = 0.001, \eta^2 = 0.30$ ) without groups differences ( $F(1,31) = .89, p = 0.353$ ) and it decreased from F3-F4 to C3-C4 ( $F(1, 31) = 197.93, p = 0.000, \eta^2 = 0.86$ ), again without groups differences ( $F(1,31) = 1.93, p = 0.175$ ). Delta activity decreased for both groups from C3-C4 to P3-P4 ( $F(1,31) = 10.33, p = 0.003, \eta^2 = 0.25$ ), with a greater magnitude in the ASD group ( $F(1,31) = 10.36, p = 0.003, \eta^2 = 0.25$ ). Finally, Delta activity decrease from P3-P4 to O1-O2 ( $F(1,31) = 36.62, p = 0.000, \eta^2 = 0.54$ ), without differences between groups ( $F(1,31) = 0.74, p = 0.395$ ) (Supplementary Figure 2B).

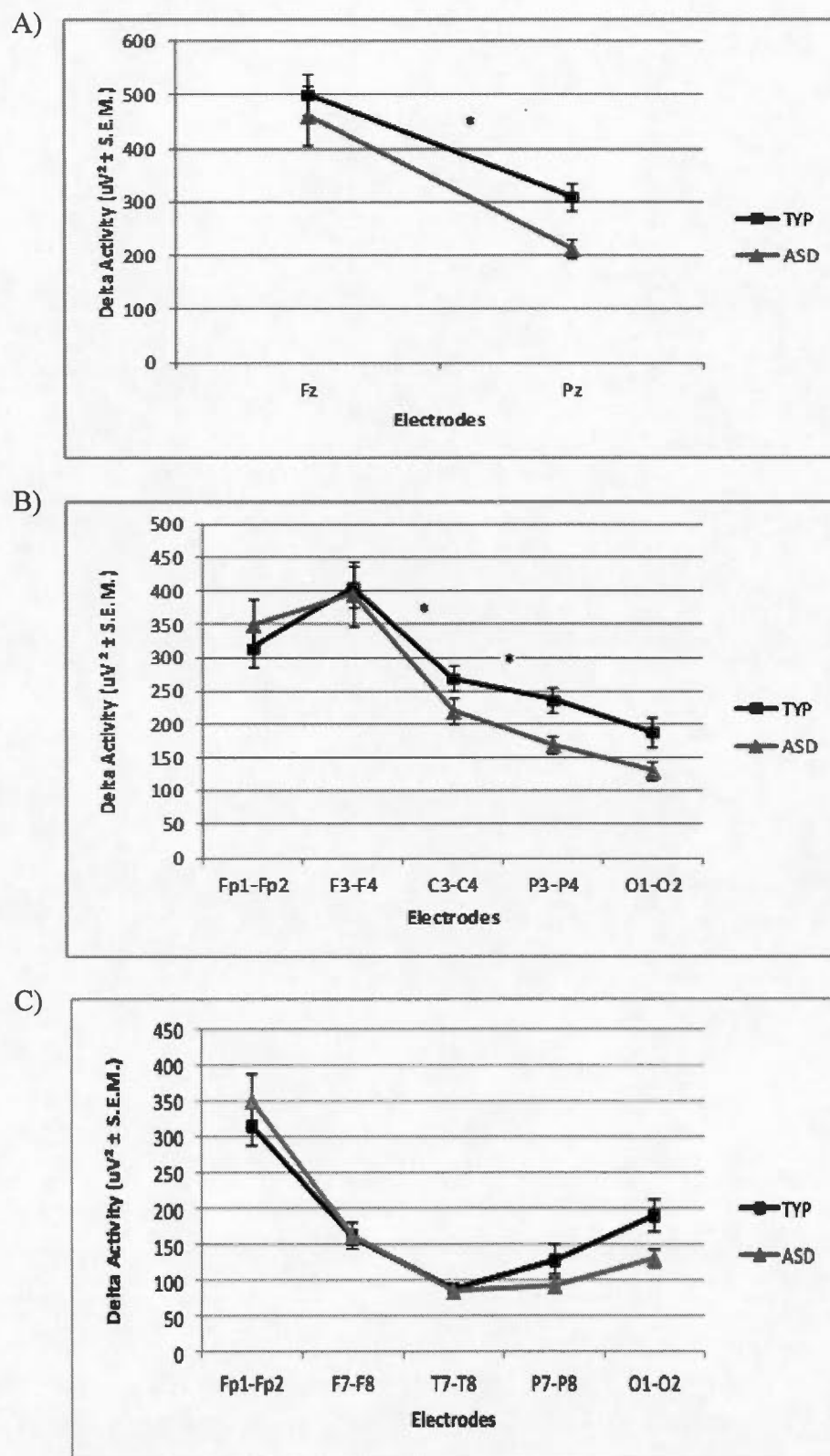
Analysis of Stage SWS absolute Delta activity for electrodes distal to the midline sagittal (Fp1-Fp2 vs. F7-F8, F7-F8 vs. T7-T8, T7-T8 vs. P7-P8, P7-P8 vs. O1-O2) revealed a main effect of Electrode ( $F(1.88,58.28) = 124.61, p = 0.000, \eta^2 = 0.80$ ), no Group effect ( $F(1,31) = 3.07, p = 0.089$ ) and an Electrode x Group interaction ( $F(1.88, 58.28) = 4.84, p = 0.013, \eta^2 = 0.14$ ). Repeated contrasts disclosed that Delta activity decreased from Fp1-Fp2 to F7-F8 ( $F(1,31) = 451.70, p = 0.000, \eta^2 = 0.94$ ), from F7-F8 to T7-T8 ( $F(1,31) = 168.23, p = 0.000, \eta^2 = 0.84$ ) and increased from T7-T8 to P7-P8 ( $F(1,31) = 5.57, p = 0.025, \eta^2 = 0.15$ ) as well as from P7-P8 to O1-O2 ( $F(1,31) = 98.60, p = 0.000, \eta^2 = 0.76$ ). None of these contrasts showed significant differences between groups ( $p > .05$ ) (Supplementary Figure 2C).

**Figure Captions (Supplementary material)**

Supplementary Figure 1. Absolute Delta activity during stage 2 sleep along the antero-posterior axis in typically developed control (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. The ASD shows a steeper decrease in Delta activity from the frontal to the posterior regions compared to TYP controls. A. Midline sagittal. B. Proximal to midline sagittal. C. Distal to midline sagittal. \*  $p \leq 0.05$

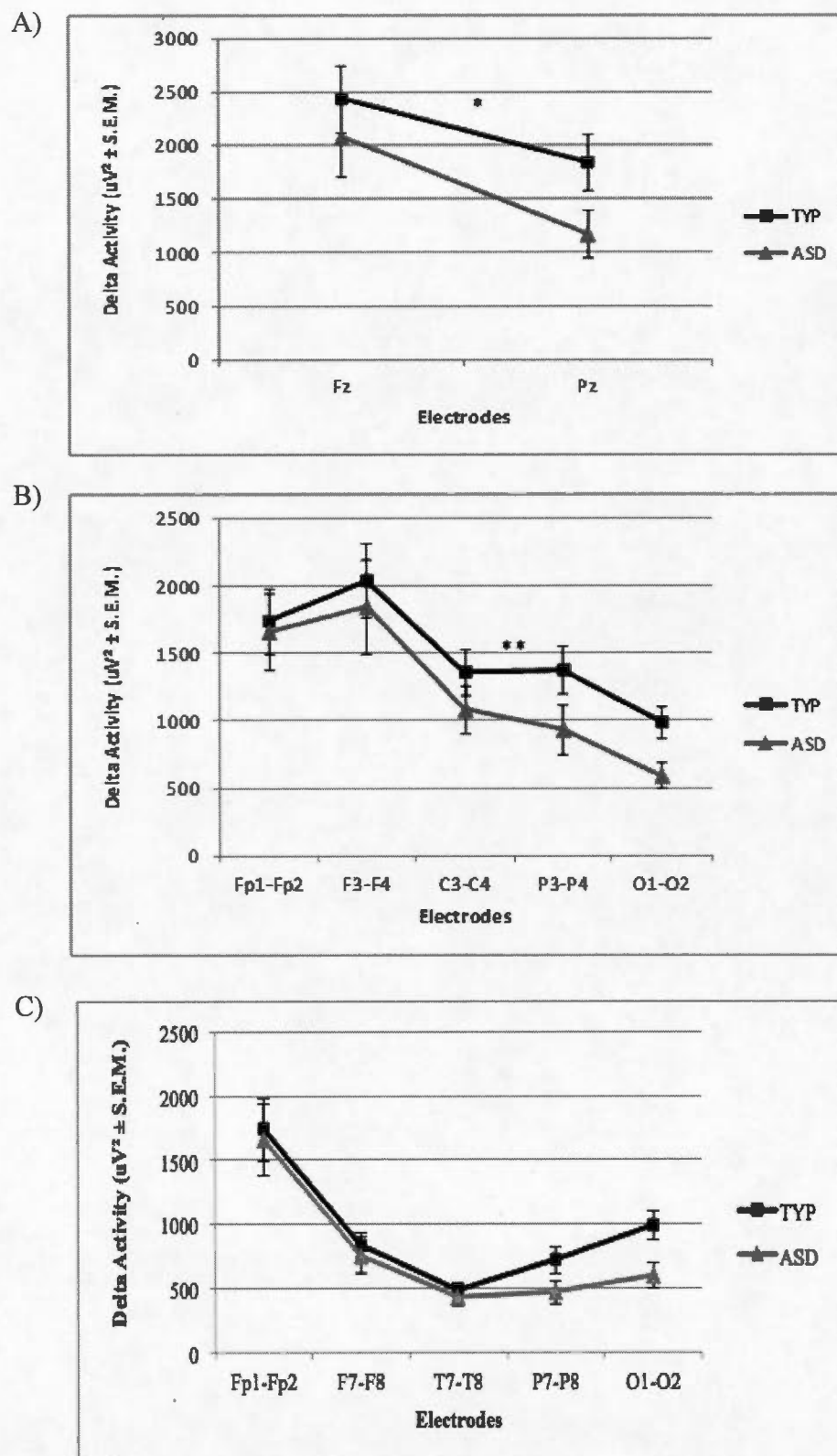
Supplementary Figure 2. Absolute Delta activity during Slow-Wave Sleep along the antero-posterior axis in typically developed control (TYP) and Autistic Spectrum Disorder (ASD) adult participants. The ASD shows a steeper decrease in Delta activity from the frontal to the posterior regions compared to TYP controls. A. Midline sagittal. B. Proximal to midline sagittal. C. Distal to midline sagittal. \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*  $p \leq 0.05$ .

Supplementary Figure 1.





Supplementary Figure 2.



## CHAPITRE V

### DISCUSSION GÉNÉRALE

#### 5.1 Étude de l'activité EEG Delta au cours du sommeil lent chez les adultes avec un TSA

Deux études précédentes (Lazar *et al.*, 2010; Tani *et al.*, 2004) se sont intéressées à l'activité EEG Delta pendant le SL chez les personnes ayant un TSA, mais toutes deux comportaient des failles importantes, dont des groupes hétérogènes en termes d'âges et de troubles concomitants, ou encore un montage EEG limité. La présente étude a permis de contrôler l'ensemble de ces facteurs, y compris un montage EEG de 22 électrodes, nous amenant à tirer des conclusions à propos du fonctionnement thalamo-cortical dans le TSA.

##### *5.1.1 Absence d'anomalie de l'activité EEG Delta dans la région frontale au cours du sommeil lent chez les adultes avec un TSA.*

À l'heure actuelle, des évidences neuropsychologiques et d'IRMf pointent vers une atteinte des fonctions exécutives et un recrutement atypique de la région frontale pendant les tâches cognitives chez les personnes avec un TSA (Di Martino *et al.*, 2009; Hill, 2004; Samson *et al.*, 2012). Pourtant, le présent travail montre que l'activité EEG dans la région frontale peut être produite de façon similaire chez les adultes ayant un TSA et chez les adultes neurotypiques pendant le SL. C'est également ce qui a été montré par une étude de l'EEG en SP (Daoust *et al.*, 2004). Ainsi, bien qu'on aurait pu penser que les difficultés exécutives relevées chez les adultes ayant un TSA puissent s'expliquer en partie par un dysfonctionnement de la boucle thalamo-corticale dans la région frontale, elles pourraient plutôt s'expliquer par un problème de connectivité à l'intérieur de la région frontale, ou encore entre la

région frontale et les autres régions du cortex, tel que suggéré par les études de cohérence en EEG et par les études d'imagerie (Di Martino *et al.*, 2009; Lévillé *et al.*, 2010; Mueller *et al.*, 2013; Murias *et al.*, 2007; Samson *et al.*, 2012) (voir introduction).

Bien que le fonctionnement thalamo-cortical soit adéquat dans la région frontale chez les adultes ayant un TSA, il pourrait en être autrement au cours du développement. Récemment, une étude s'est intéressée à l'analyse de l'activité EEG du SP chez des enfants ayant un TSA (Lambert *et al.*, 2015) et les résultats n'ont montré aucune différence entre les groupes, suggérant un fonctionnement thalamo-cortical adéquat dans cette région. C'est cependant l'activité EEG Delta qui constitue la mesure de choix pour investiguer le fonctionnement thalamo-cortical dans la région frontale. En effet, l'activité EEG Delta pendant le SL reflète bien les processus évolutifs du cerveau au cours du développement (Campbell et Feinberg, 2009), tel que présenté dans l'introduction de cet essai doctoral. Une analyse de l'activité Delta au cours du SL chez des enfants ayant TSA permettrait de vérifier si le fonctionnement de la boucle thalamo-corticale dans la région frontale est intact pendant l'enfance comme à l'âge adulte, ou s'il est perturbé.

#### *5.1.2 Présence d'une anomalie de l'activité EEG Delta dans la région pariéto-occipitale au cours du sommeil lent chez les adultes avec un TSA.*

La diminution de l'activité EEG Delta que nous avons trouvée dans la région pariéto-occipitale chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques confirme l'existence d'un fonctionnement atypique de la boucle thalamo-corticale dans cette région chez les personnes avec un TSA, tel que précédemment suggéré par les résultats de certaines études d'EEG et d'IRMf (Daoust *et al.*, 2004; Mathewson *et al.*, 2012; Murias *et al.*, 2007; Nair *et al.*, 2013; McGrath

*et al.*, 2013). Ces résultats sont cohérents avec l'idée d'une implication particulière du système visuel dans la pathophysiologie du TSA (Daoust *et al.*, 2004; Léveillé *et al.*, 2010; Minshew et Keller, 2010; Mottron *et al.*, 2006; Samson *et al.*, 2012). Sur le plan cognitif, les personnes ayant un TSA présentent une meilleure recherche visuelle et analyse des détails, et une implication plus grande de la perception visuelle dans l'ensemble de leurs processus cognitifs (Bertone *et al.*, 2005; Grigorenko *et al.*, 2002; Joseph *et al.*, 2009; Soulières *et al.*, 2009; Stevenson et Gernsbacher, 2013; Mottron *et al.*, 2006). Cela se reflète entre autres par une activité cérébrale plus élevée que celle des personnes neurotypiques dans les aires visuelles, peu importe le type de tâche présentée (e.g. lecture, raisonnement abstrait, théorie de l'esprit; Samson *et al.*, 2012). Il nous est cependant difficile d'expliquer comment ce manque de coordination des neurones thalamo-corticaux de la région pariéto-occipitale pourrait contribuer aux forces cognitives notées sur le plan visuel.

Le cortex pariétal est reconnu comme étant un cortex associatif hétéromodal, c'est-à-dire qu'il joue un rôle dans l'intégration des informations sensorielles et motrices. Or, les personnes ayant un TSA ont parfois plus de difficultés que les personnes neurotypiques à intégrer rapidement les informations provenant de différentes sources de stimulation sensorielle (Brandwein *et al.*, 2013; Collignon *et al.*, 2013; Marco, Hinkley, Hill et Nagarajan, 2011). Alors que Mueller *et al.* (2013) expliquent que ces difficultés pourraient être en lien avec des anomalies de connectivité fonctionnelle et structurelle (matière blanche) à l'intérieur des cortex associatifs, nous émettons l'hypothèse que ces anomalies pourraient aussi être en lien avec une altération de la matière blanche entre le thalamus et le cortex associatif pariétal puisque le thalamus est chargé de relayer les informations provenant des régions sensorielles primaires vers le cortex associatif, là où elles pourront être intégrées. Bien que des anomalies de la matière blanche n'aient pas encore été démontrées entre le thalamus et le cortex pariétal chez les adultes ayant un TSA, soulignons qu'elles ont été relevées chez des adolescents (Nair, 2013). Il serait donc intéressant qu'une étude d'IRMf, combinée à

une étude de tractographie, évalue de façon spécifique la matière blanche entre le thalamus et le cortex associatif pariétal chez les adultes ayant un TSA.

### *5.1.3 Hypothèse d'un problème dans l'élagage synaptique au cours du développement.*

Campbell et Feinberg (2010) démontrent que l'activité EEG Delta, la densité synaptique et le rythme métabolique suivent la même courbe développementale. L'activité EEG Delta serait donc le reflet de la densité synaptique et du rythme métabolique (Feinberg et Campbell, 2010). Pendant l'enfance, la quantité d'activité EEG Delta est élevée, puis diminue au cours du développement, alors que le cerveau devient plus mature. Pour atteindre le niveau d'organisation du cerveau adulte, deux phénomènes surviennent simultanément pendant le développement, soit un phénomène de prolifération synaptique et un phénomène d'élagage synaptique. Feinberg (1982/1983) propose que l'élagage d'une trop grande ou d'une trop faible quantité de synapses ou encore l'élagage des mauvaises synapses puisse jouer un rôle dans le développement de certaines pathologies psychiatriques. Chez les adultes ayant un TSA, l'activité EEG Delta est moins importante dans la région pariéto-occipitale que ce qui est retrouvé chez les adultes neurotypiques, suggérant un rythme métabolique et une densité synaptique moindre en comparaison aux adultes neurotypiques. Ainsi, il est possible que l'élagage synaptique ne suive pas son cours normal chez les personnes ayant un TSA. En effet, davantage de synapses, ou des synapses différentes pourraient être éliminées au cours du développement dans les régions postérieures du cerveau des personnes ayant TSA en comparaison aux neurotypiques, laissant ainsi place à une organisation cérébrale atypique dans ces régions. Par ailleurs, alors que Feinberg (1982/1983) met l'accent sur un problème d'élagage synaptique comme étant à l'origine de certains troubles psychiatriques, il est difficile d'exclure qu'une anomalie dans la prolifération synaptique, seule ou en

combinaison avec un problème dans l'élagage synaptique, puisse avoir un rôle à jouer dans cette organisation thalamo-corticale atypique.

Dans le cas du TSA, rappelons également que la synthèse de la sérotonine est faible avant l'âge de 5 ans en comparaison aux neurotypiques, puis augmente avec l'âge pour finalement avoir un niveau de synthèse de la sérotonine plus élevé que chez les personnes neurotypiques (Chugani *et al.*, 1999). La sérotonine ayant un rôle de modulateur dans le développement du cerveau (Whitaker-Azmitia, 2001), la courbe développementale de la synthèse de la sérotonine chez les personnes ayant un TSA pourrait possiblement causer un problème dans l'élagage synaptique (Kolodziejczak *et al.*, 2015). Toutefois, la sérotonine est aussi impliquée dans d'autres phénomènes importants pour l'organisation thalamo-corticale, dont la neurogénèse, la migration cellulaire, le raffinement des dendrites, la synaptogénèse et la myélinisation des axones, par exemple (Whitaker-Azmitia, 2001). Ainsi, un ou plusieurs de ces phénomènes pourrait se produire dans la population avec un TSA. Notons que la courbe développementale de la synthèse de la sérotonine chez les personnes ayant un TSA pourrait à la fois expliquer pourquoi ces personnes ont un biais vers l'analyse des détails (Mottron *et al.*, 2006), mais des difficultés avec l'intégration des informations sensori-motrices (Brandwein *et al.*, 2013; Collignon *et al.*, 2013; Marco *et al.*, 2011). En effet, alors que les régions visuelles se développent tôt dans le développement (pendant que les enfants TSA ont un faible niveau de sérotonine), les aires associatives se développent à plus long terme (alors que le niveau de sérotonine est très élevé). Ceci pourrait alors contribuer à la fois aux forces et aux faiblesses cognitives notées chez les personnes ayant un TSA. Une étude de l'activité EEG Delta dans les régions pariéto-occipitales chez des enfants ayant un TSA permettrait de documenter l'organisation thalamo-corticale de ces régions au cours du développement. En effet, même si les premiers symptômes du TSA surviennent habituellement avant l'âge de 2 ans (American Psychiatric Association, 2013), il est



possible que les connexions entre le thalamus et les cortex visuel primaire et associatif deviennent atypiquement organisées seulement plus tard dans le développement. Nous ne pouvons cependant pas expliquer pourquoi le fonctionnement thalamo-cortical dans les régions postérieures est atypique, alors que le fonctionnement thalamo-cortical dans les régions antérieures est préservé une fois rendu à l'âge adulte.

#### *5.1.4. Diminution de l'activité EEG Delta dans la région pariéto-occipitale : un biomarqueur potentiel du TSA.*

Selon la National Institute of Mental Health (NIH), l'activité cérébrale enregistrée à l'EEG pendant le sommeil fait partie des biomarqueurs potentiels pour comprendre le TSA (Grabb, 2014). C'est dans cette optique que semble s'inscrire la diminution d'activité EEG Delta observée pendant le SL dans cette population en comparaison à la population neurotypique. L'activité EEG Delta est reconnue pour être stable d'une nuit à l'autre chez un même individu (Tucker, Dinges et Van Dongen, 2007). Ainsi, sa diminution dans les régions postérieures du cerveau des personnes ayant un TSA pourrait constituer une « signature » de cette condition développementale. Cette signature serait d'ailleurs cohérente avec un fonctionnement atypique des régions visuelles, ce dernier étant perçu comme faisant partie du phénotype du TSA (Bertone *et al.*, 2005).

Des études supplémentaires, dont des études auprès de plus gros échantillons de participants, auprès d'enfants ayant un TSA et auprès de participants ayant un TSA avec différents troubles concomitants, seront nécessaires pour confirmer les résultats de la présente étude et valider leur utilité clinique. Il serait également intéressant d'effectuer une étude de privation de sommeil chez les personnes ayant un TSA et de porter une attention particulière à la façon dont l'activité EEG Delta dans la région

postérieure du cerveau est affectée par cette privation lors de la période subséquente de sommeil (période de récupération). Un faible rebond d'activité EEG Delta suite à une privation de sommeil suggérerait chez les personnes TSA la présence d'un patron de différences stables et peu réversibles dans la synchronisation des structures thalamo-corticales (Luby et Caldwell, 1967).

5.2 Performance à la tâche procédurale chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques.

### *5.2.1. Difficulté d'intégration sensori-motrice chez les personnes avec un TSA*

La littérature suggère l'absence de difficultés en mémoire procédurale sensori-motrice chez les personnes ayant un TSA. En effet, ces personnes s'améliorent au même rythme que les personnes neurotypiques à la tâche de poursuite rotative, mais un écart de performance entre les groupes est noté parce que les personnes avec un TSA ont plus de difficulté que les personnes neurotypiques à suivre le rythme de la tâche (Gidley Larson et Mostofsky, 2008; Limoges *et al.*, 2013). En neuropsychologie clinique, une diminution de la vitesse d'exécution à une tâche, ou encore une difficulté à suivre le rythme imposé par une tâche peut également suggérer la présence d'un problème spécifique à la fonction évaluée par la tâche. La littérature est assez consistante à montrer une faible vitesse de traitement de l'information aux sous-tests Code et Repérage de symboles chez les personnes ayant un TSA, notamment chez l'adulte (Oliveras-Rentas *et al.*, 2012; Lazar, Miles, Babb et Donaldson, 2014; Travers *et al.*, 2014; Hedvall *et al.*, 2013), bien que celle-ci n'ait pas été notée systématiquement (Nader *et al.*, 2014). Ainsi, il est en effet légitime de se demander si la pauvre performance à la tâche de poursuite rotative est due à une lenteur générale dans le traitement de l'information ou à une difficulté spécifique à l'intégration sensori-motrice. Alors que les sous-tests Code et Repérage de symboles

sont souvent utilisés comme une mesure générale de vitesse de traitement de l'information, des études ont montré que la performance à ces deux sous-tests est principalement expliquée par une composante motrice (Crowe, 1998; Kenworthy *et al.*, 2013; Lezak *et al.*, 2012), mais aussi par une composante d'intégration sensori-motrice (Kenworthy *et al.*, 2013), soit les deux fonctions principalement sollicitées par la tâche de poursuite rotative utilisée dans notre étude. De plus, lorsque la vitesse de traitement de l'information est évaluée à partir d'une tâche qui n'inclut pas de composante motrice (e.g., tâche d'*inspection time*), les personnes avec un TSA ne présentent aucun problème de vitesse de traitement de l'information en comparaison à des personnes neurotypiques (Barbeau *et al.*, 2013; Scheuffgen *et al.*, 2000; Wallace *et al.*, 2009). Des difficultés ont été relevées dans plusieurs sous-domaines appartenant au concept de la motricité chez les personnes ayant un TSA, dont les sous-domaines de la planification motrice (associée au concept de dyspraxie) (Mahone *et al.*, 2006; Gowen et Hamilton, 2012) et de l'intégration sensori-motrice (Gowen et Hamilton, 2012). Selon Gowen et Hamilton (2012) les difficultés d'intégration sensori-motrice pourraient être l'origine des problèmes de planification motrice dans cette population. Ainsi, un problème d'intégration sensori-motrice dans le groupe de personnes ayant un TSA, plutôt qu'une lenteur générale dans le traitement de l'information, semble pouvoir expliquer la faible performance des personnes ayant un TSA à la tâche de poursuite rotative.

D'autre part, le sommeil est reconnu pour avoir un impact sur le fonctionnement cognitif diurne. Forest et Godbout (2000) ont montré qu'une privation de sommeil d'une nuit a un impact sur la performance à la tâche de poursuite rotative utilisée dans la présente étude. Bien qu'une privation de sommeil ne corresponde pas aux difficultés de sommeil retrouvées chez les personnes ayant un TSA (e.g., moins de SLP, moins d'activité EEG Delta dans les régions postérieures, longs délais d'endormissement), ces dernières pourraient avoir un impact sur l'intégration sensori-

motrice. Notons cependant que dans la population avec un TSA, des anomalies de connectivité structurelle et fonctionnelle à l'intérieur du cortex associatif et entre le thalamus et le cortex associatif pourraient aussi expliquer les difficultés d'intégration sensori-motrice, tel que discuté précédemment.

### 5.3. Étude de l'activité EEG Delta et de la performance sensori-motrice

#### *5.3.1. Présence d'un lien entre l'activité EEG Delta et la performance à la tâche sensori-motrice seulement dans le groupe porteur d'un diagnostic de TSA.*

Tel que mentionné précédemment, des difficultés de motricité sont souvent retrouvées chez les personnes avec un TSA. Or, l'activité Delta dans les aires motrices facilite la performance sensori-motrice seulement chez ces personnes. Ainsi, l'activité Delta pourrait permettre à aux personnes ayant un TSA de compenser, en partie, pour leurs difficultés motrices.

### 5.4. Étude de l'activité EEG Delta et de l'encodage procédural

#### *5.4.1 Présence d'un lien entre l'activité EEG Delta et l'apprentissage à la tâche sensori-motrice dans les groupes neurotypique et avec un TSA.*

Des études précédentes ont relevé la présence d'un lien entre l'activité EEG Delta et l'apprentissage en mémoire déclarative, mais n'ont pas montré de lien entre l'activité EEG Delta et l'apprentissage procédural (Antonenko *et al.*, 2013; Van Der Werf *et al.*, 2009, Van Der Werf *et al.*, 2011), suggérant que des mécanismes d'action différents pourraient sous-tendre la formation des mémoires procédurale et déclarative. Par ailleurs, une manipulation de l'activité Delta a été effectuée dans ces

deux études, ce qui a pu biaiser le lien entre l'activité Delta et l'apprentissage procédural. Notre étude est la première à avoir mis en évidence un lien entre l'activité Delta et l'apprentissage procédural. Bien que l'activité Delta n'ait pas été mise en lien avec l'apprentissage déclaratif dans la présente étude, nos résultats suggèrent que les processus sous-jacents à la mémoire procédurale et déclarative pourraient être plus similaires que ce qui est suggéré par les résultats des études d'Antonenko *et al.* (2013) et de Van Der Werf *et al.* (2009, 2011)

### 5.5 Limites de la thèse

Tel que mentionné dans notre article, la principale faiblesse de notre étude est le petit nombre de participants, vu les critères de sélection employés. L'utilisation de critères d'exclusion très contraignants a cependant permis l'étude d'un échantillon plus homogène et un meilleur contrôle de facteurs pouvant avoir un impact sur l'activité EEG pendant le SL. Des études avec de plus grands groupes de participants et auprès de participants ayant un TSA avec différents troubles psychiatriques concomitants et différents niveaux de fonctionnement intellectuel permettront de savoir s'il est possible de généraliser les résultats de la présente étude à l'ensemble de la population ayant un TSA.

Concernant l'analyse de l'activité EEG Delta, le protocole utilisé dans cette recherche ne permet pas de dire si les anomalies relevées dans le TSA sont spécifiques aux connexions thalamo-corticales puisque l'activité Delta mesurée à l'EEG comprend une composante Delta thalamo-corticale et une composante Delta corticale. Également, la mesure de l'activité Delta à l'EEG inclut au moins partiellement l'activité d'autres phénomènes EEG d'origine corticale, comme l'oscillation lente et les complexes K (Amzica et Steriade, 1998). Il serait donc intéressant d'étudier une activité EEG qui soit générée uniquement par le cortex (Amzica et Steriade, 2002),

comme les complexes K en stade 2, afin d'exclure la possibilité d'un problème exclusivement lié au cortex chez les personnes ayant un TSA.

Concernant l'analyse du lien entre l'activité Delta et l'encodage procédural, le protocole utilisé ne permet pas d'exclure la possibilité que l'activité Delta favorise également la consolidation des informations. En effet, à la tâche de poursuite rotative, un intervalle de 30 minutes sépare chacun des trois blocs de huit essais. Ainsi, une consolidation des informations a certainement eu lieu au cours de la tâche. L'administration d'une tâche comportant plusieurs essais successifs avec de courtes pauses permettrait d'évaluer de façon plus spécifique si l'activité Delta est liée spécifiquement à l'encodage des informations procédurales.



## CHAPITRE VI

### CONCLUSION

Cette étude polysomnographique a permis de caractériser le fonctionnement thalamo-cortical des adultes ayant un TSA pendant le SL alors que l'activité du cerveau était produite de façon endogène, sans contribution des inputs du monde extérieur. Elle a montré que les adultes ayant un TSA ont des particularités de l'EEG dans les aires visuelles primaires et associatives, lesquelles sont cohérentes avec les particularités notées dans le traitement des stimuli visuels chez cette population. Cet essai doctoral a aussi montré une association entre l'activité Delta et l'encodage (i.e., apprentissage) d'une tâche procédurale sensori-motrice. Cette association se manifeste différemment chez les personnes ayant un TSA en comparaison aux personnes neurotypiques, ce qui est cohérent avec l'idée que le cerveau des personnes avec un TSA est organisé et fonctionne différemment de celui des personnes neurotypiques.

## RÉFÉRENCES

- Achermann, P. et Borbély, A.A (1998). Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*. 85(4), 1195-1208.
- Amaral, D.G., Schumann, C.M. et Nordahl, C.W. (2008). Neuroanatomy of Autism. *Trends in neurosciences*. 31(3), 137-145.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5<sup>e</sup> éd.). Washington : American Psychiatric Association.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P.,...Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from of meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 64(7), 577-582.
- Amzica, F. et Steriade, M. (2002). The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Reviews*. 6(2), 139-148.
- Amzica, F. et Steriade, M. (2002). The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Review*. 6(2), 139-149.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J. et Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*. 37(7), 1142-1151.
- Azmitia, E.C., Singh, J.S. et Whitaker-Azmitia, P.M. (2011). Increased serotonin axons (immunoreactive to 5-HT transporter) in postmortem brains from young autism donors. *Neuropharmacology*. 60(7-8), 1347-1354.
- Amzica, F. et Steriade, M. (1998). Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 107(2), 69-83.
- Barbeau, E.B., Soulières, I. Dawson, M., Zeffiro, T.A. et Mottron, L. (2013). The level and nature of autistic intelligence III : Inspection time. *Journal of Abnormal Psychology*. 122(1), 295-301.
- Bartak, L. et Rutter, M. (1976). Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*. 6(2), 109-120.

- Bastien, C.H., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C.H., Lavallée, M., Carrier, J. et Forget, D. (2009). Spontaneous K-complexes in chronic psychophysiological insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*. 67(2), 117-125.
- Bonnet, M.H. et Arand, D.L. (2007). Cardiovascular implications of poor sleep. *Sleep Medicine Clinics*. 2(4), 529-538.
- Bennetto, L., Pennington, B.F. et Rogers, S.J. (1996). Intact and impaired memory functions in autism. *Child Development*. 67(4), 1816-1835.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P. et Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*. 128(10), 2430-2441.
- Borbély, A.A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. et Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 51(5), 483-495.
- Born, J. et Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*. 76(2), 192-203.
- Brandwein, A.B., Foxe, J.J., Butler, J.S., Russo, N.N., Altschuler, T.S., Gomes, H. et Molholm, S. (2013). The development of multisensory integration in high-functioning autism: High density electrical mapping and psychophysical measures reveal impairments in the processing of audiovisual inputs. *Cerebral Cortex*. 23(6), 1329-1342.
- Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E. et McCarley, R.W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*. 92(3), 1087-1187.
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O.G. et Huber, R. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cerebral Cortex*. 21(3), 607-615.
- Buck, T.R., Viskochil, J., Farley, M., Coon, H., McMahon, W.M., Morgan, J. et Bilder, D.A. (2014). Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 44(12), 3063-3071.

- Buckley, A.W., Rodriguez, A.J., Jennison, K., Buckley, J., Thurm, A., Sato, S. et Swedo, S. (2010). Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 164(11), 1032-1037.
- Buxhoeveden, D.P. et Casanova, M.F. (2002). The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain*. 125(5), 935-951.
- Buxhoeveden, D.P., Semendeferi, K., Buckwalter, J., Schenker, N., Switzer, R. et Courchesne, E. (2006). Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 32(5), 483-491.
- Carper, R.S., Moses, P., Tigue, Z.D. et Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism : Early hyperplasia and abnormal age effect. *Neuroimage*. 16(4).1038-1051.
- Casanova, M.F. (2007). The neuropathology of autism. *Brain Pathology*. 17(4), 422-433.
- Casanova, M.F., Buxhoeveden, D.P., Switala, A.E. et Roy, E. (2002). Neuronal density and architecture (brain level index) in the brain of autistic patients. *Journal of Child Neurology*. 17(515), 515-521.
- Casanova, M.F., El-Baz, A., Vanbogaert, E., Narahari, P. et Switala, A. (2010). A topographic study of minicolumnar core width by laminae comparison between autistic subjects and controls: Possible minicolumnar disruption due to an anatomical element in-common to multiple laminae. *Brain Pathology*. 20(2), 451-458.
- Casanova, M.F., Van Kooten, I.A., Switala, A.E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbush, H.W., ... Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*. 112(3), 287-303.
- Chrokroerty, S. (2009). An overview of normal sleep. Dans Chrokroerty, S. (dir.), *Sleep disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects* (3<sup>rd</sup> éd.,p.5-21). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Chugani, D.C., Muzik, O., Behen, M. Rothermel, R., Janisse, J.J., Lee, J. et Chugani, C.T. (1999). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Annals of Neurology*. 45(3), 287-295.

- Chugani, D.C., Muzik, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T.,...Chugani, H.T. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Annals of Neurology*. 42(4), 666-669.
- Chugani, H.T., Phelps, M.E. et Mazziotta, J.C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology*. 22(4), 487-497.
- Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M.A., Murphy, D.G. et Nutt, D.J. (al., 2015). GABA system dysfunction in autism and related disorders: From synapse to symptoms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 36(9), 2044-2055.
- Collignon, O., Charbonneau, G., Peters, F., Nassim, M., Lassonde, M., Lepore, R....Bertone, A. (2013). Reduced multisensory facilitation in persons with autism. *Cortex*. 49(6), 1704-1710.
- Courchesne, E., Carper, R. et Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 290(3), 337-344.
- Crowe, S.F., Benedict, T., Enrico, J., Mancuso, N., Matthews, C., Wallace, J. (1998). Cognitive determinants of performance on the Digit symbol-coding test, and the Symbol search test of the WAIS-III, and the Symbol digit modalities test: An analysis in a healthy sample. *Australian Psychologist*. 34(3), 204-210.
- Daoust, A.M., Limoges, É., Bolduc, C., Mottron, L. et Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*. 115(6), 1368-1373.
- Dawson, M., Soulières, I., Gernsbacher, M.A. et Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychological Science*. 18(8), 657-662.
- De Gennaro, L. et Ferrara, M. (2003). Sleep spindles : An overview. *Sleep Medicine Reviews*. 7(5), 423-440.
- De Gennaro, L., Ferrara, M. and Bertini, M. (2000). Effect of slow-wave sleep deprivation on topographical distribution of spindles. *Behavioural Brain Research*. 116(1), 55-59.



- De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G. et Cristiani, R. (2001). Antero-posterior EEG changes during wakefulness-sleep transition. *Clinical Neurophysiology*. 112(10), 1901-1911.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G., Cristiani, R. et Bertini, M. (2002). Cortical EEG topography of REM onset : The posterior dominance of middle and high frequencies. *Clinical Neurophysiology*. 113(4), 561-570.
- Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries*, 63(2), 1-21.
- Diekelmann, S. et Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*. 11(2), 114-126.
- Dijk, D.J., Beersma, D.G., Daan, S., Bloem, G.M., and Van den Hoofdakker, R.H. (1987). Quantitative analysis of the effects of slow wave sleep deprivation during the first 3 h of sleep on subsequent EEG power density. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*. 236(6), 323-328.
- Dijk, D.J., Brunner, D.P. and Borbély, A.A. (1991). EEG power density during recovery sleep in the morning. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 78(3), 203-214.
- Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L.Q., Sklar, A.B., Castellanos, F.X. et Milham, M.P. (2009). Functional brain correlates of social and non-social processes in autism spectrum disorders: An ALE meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 65(1), 63-74.
- Doyon, J., Penhume, V. et Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*. 41(3), 252-261.
- Elger, C.E. et Speckmann, E.J. (1983). Penicillin-induced epileptic foci in the motor cortex: Vertical inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 56(6), 604-622.
- Fahim, C., Meguid, N.A., Nashaat, N.H., Yoon, U., Mancini-Marie, A. et Evans, A.C. (2012). The neuroanatomy of the autistic phenotype. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 6(2), 898-906.



- Fassio, A., Patry, L., Congia, S., Onofri, F., Piton, A., Gauthier, J.,...Cossette, P. (2011). SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function. *Human Molecular Genetics*. 20(2), 2297-2307.
- Feinberg, I. (1982/1983). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*. 17(4), 319-334.
- Feinberg, I. et Campbell, I.G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: An index of a fundamental brain reorganization. *Brain & Cognition*. 72(1), 56-65.
- Feinberg, I., Thode, H.C., Chugani, H.T. et March, J.D. (1990). Gamma distribution model describes maturational curves for Delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *Journal of Theoretical Biology*. 142(2), 149-161.
- Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive Development disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 33(4), 365-82.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 65(6). 591-598.
- Fombonne, E., Zakarian, R., Bennett, A., Meng, L. et McLean-Heywood, D. (2006). Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 118(1). 139-150.
- Forest, G. et Godbout, R. (2000). Effects of sleep deprivation on performance and EEG spectral analysis in young adults. *Brain and Cognition*. 43(1-3), 195-200.
- Foti, F., De Crescenzo, F., Vivanti, G., Menghini, D. et Vicari, S. (2014). Implicit learning in individuals with autism spectrum disorders : A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 45(5), 897-910.
- Gabriele, S., Sacco, R. et Persico, A.M. (2014). Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 24(6), 919-929.
- Gadow, K.D., DeVincent, C.J. et Pomery, J. (2006). ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 36(2), 271-283.

- Gidley Larson, J.C. et Mostofsky, S.H. (2008). Evident that the pattern of visuomotor sequence learning is altered in children with autism. *Autism Research*. 1(6), 341-353.
- Gowen, E. et Hamilton, A. (2012). Motor abilities in autism: A review using computational context. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 43(2), 323-344.
- Gras-Vincendon, A., Bursztejn, C. et Danion, J.M. (2008). Functioning of memory in subjects with autism. *Encephale*. 34(6), 550-556.
- Grigorenko, E.L., Klin, A., Pauls, D.L., Senft, R., Hooper, C. et Volkmar, F. (2002). A descriptive study of hyperlexia in a clinically referred sample of children with developmental delays. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 32(1), 3-12.
- Hahamy, A., Behrmann, M. et Malach, R. (2015). The idiosyncratic brain : Distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*. 18(2), 302-309.
- Happé, F. et Charlton, R.A. (2011). Aging in autism disorders: A mini-review. *Gerontology*. 58(1), 70-78.
- Hardan, A.Y., Girgis, R.R., Adams, J., Gilbert, A.R., Keshavan, M.S. et Minshew, N.J. (2006). Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. *Psychiatry Research*. 147(2-3), 145-151.
- Hare, D.J., Jones, S. et Evershed, K. (2002). A comparative study of circadian rhythm functioning and sleep in people with Asperger syndrome. *Autism*. 10(6), 565-575.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F. et Kurland, L.T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota : 1940-1980. *Epilepsia*. 32(4), 429-445.
- Hazlett, H.C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R.G., Provenzale, J., Ross, A.,...Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism. *Archives of General Psychiatry*. 62(12), 1366-1376.
- Hedvall, A., Fernell, E., Holm, A., Johnels, J.A., Gillberg, C. et Billstedt, E. (2013). Autism, processing speed, and adaptive functioning in preschool children. *The Scientific World Journal*. 20(2013). 158263.

- Hill, E.L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*. 8(1), 26-32.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nyden, A., Wentz, E.,...Leboyer, M. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 10(9), 35.
- Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D. et Nissen, C. (2012). EEG  $\Sigma$  and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *Journal of Sleep Research*. 21(6), 612-619.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. et Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*. 430(6995), 78-81.
- Janusonis, S. (2014). Serotonin dynamics in and around the central nervous system : Is autism solvable without fundamental insights? *International Journal Development of Neuroscience*. 39, 9-15.
- Joseph, R.M., Keehn, B., Connolly, C., Wolfe, J.M. et Todd, S.H. (2009). Why is visual search superior in autism spectrum disorder? *Developmental Science*. 12(6), 1083-1096.
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M.K., Fried, R.,...Biederman, J. (2013). Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: A comparative study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 43(6), 1314-1325.
- Kana, R.K., Uddin, L.Q., Kenet, T., Chugani, D. et Müller, R.A. (2014). Brain connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8, 349.
- Kenworthy, L., Yerys, B.E., Weinblatt, R., Abrams, D.N. et Wallace, G.L. (2013). Motor demands impact speed of information processing in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*. 27(5), 529-536.
- Kim, Y.S., Fombonne, E., Koh, Y.L., Kim, S.J., Cheon, K.A. et Leventhal, B.L. (2014). A comparison of DMS-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy & Adolescent Psychiatry*. 53(5), 500-508.
- Knoblauch, V., Martens, W.L., Wirz-Justice, A. and Cajochen, C. (2003). Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*. 114(12), 2258-67.

- Kolodziejczak, M., Béchade, C., Gervasi, N., Irinopoulou, T., Banas, S.M., Cordier, C....Maroteaux, L. (2015). Serotonin modulates developmental microglia via 5-HT<sub>2B</sub> receptors: Potential implication during synaptic refinement of retinogeniculate projections. *ACS Chemical Neuroscience*. 6(7), 1219-1230.
- Lambert, A., Tessier, S., Rochette, A.C., Scherzer, P., Mottron, L. et Godbout, R. (2015). A REM sleep quantitative study in neurotypical and autistic children. *Sleep*, 38(Suppl.), A320 [abstract]
- Landsness, E.C., Crupi, D., Hulse, B.K., Peterson, M.J., Huber, R., Ansari, H.,...Tononi, G. (2009). Sleep-dependant improvement in visuomotor learning: A causal role for slow waves. *Sleep*. 32(10), 1273-1284.
- Lazar, A.S., Lazar, Z.I., Biro, A., Gyori, M., Tarnok, Z., Prekop, C.,...Bodizs, R. (2010). Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: An EEG spectral and phase coherence study. *Clinical Neurophysiology*. 121(11), 1844-1854.
- Lazar, M., Miles, L.M., Babb, J.S. et Donaldson, J.B. (2014). Axonal deficits in young adults with high functioning autism and their impact on processing speed. *NeuroImage. Clinical*. 7(4), 417-425.
- Lee, M., Martin-Ruiz, C., Graham, A., Court, J., Jaros, E., Perry, R....Perry, E. (2002). Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 125(7), 1483-1495.
- Lenoir, P., Bodier, C., Desombre, H., Malvy, J., Abert, B., Taleb, M.O. et Sauvage, D. (2009). Prevalence of pervasive developmental disorders. A review. *L'Encéphale*. 35(1), 36-42.
- Léveillé, C., Barbeau, E.B., Bolduc, C., Limoges, E., Chevrier, E., Mottron, L. et Godbout, R. (2010) Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: A REM sleep EEG coherence study. *Autism Research*. 3(5), 280-285.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. et Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5<sup>e</sup> éd.). New York: Oxford University Press.
- Limoges, É, Bolduc, C., Berthiaume, C., Mottron, L. et Godbout, R. (2013). Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Research in Developmental Disabilities*. 34(4), 1322-1335.

- Limoges, É., Motttron, L., Bolduc, C. Berthiaume, C. et Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*. 128(5), 1049-1061.
- Luby, E.D. et Caldwell, D.F. (1967). Sleep deprivation and EEG slow wave activity in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 17(3), 361-364.
- Määttä, S., Landsness, E., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Ferreri, R., Ghilardi, M.F. et Tononi, G. (2010). The effects of morning training on night sleep : A behavioral and EEG study. *Brain Research Bulletin*. 82(1-2), 118-123.
- Mahone, E.M., Powell, S.K., Loftis, C.W., Goldberg, M.C., Denckla, M.B., Mostofsky, S.H. (2006). Motor persistence and inhibition in autism and ADHD. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 12(5), 622-631.
- Marco, E.J., Hinkley, L.B.N., Hill, S.S et Nagarajan, S.S. (2011). Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings. *Pediatric Research*. 69(5 pt2).
- Marshall, L. et Born, J. (2007). The contribution to sleep to hippocampus-dependant memory consolidation. *Trends in cognitive sciences*. 11(10), 441-450.
- Marzano, C., Ferrara, M., Curcio, G. et De Genaro, L. (2010). The effects of sleep deprivation in humans: Topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *Journal of Sleep Research*. 19(2), 260-268.
- Mathewson, K.J., Jetha, M.K., Drmic, I.E., Bryson, S.E., Goldberg, J.O. et Schmidt, L.A. (2012). Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*. 123(9), 1798-1809.
- McGrath, J., Johnson, K., O'Hanlon, E., Garavan, H., Leemans, A. et Gallagher, L. (2013). Abnormal functional connectivity during visuospatial processing is associated with disrupted organisation of white matter in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*. 7, 434.
- Merica, H. et Blois, R. (1997). Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Neurophysiologie Clinique*. 27(2), 116-128.
- Minshew, N.J. et Keller, T.A. (2012). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current Opinion in Neurology*. 23(2), 124-130.



- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. et Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*. 22(24), 10941-10947.
- Mölle, M. et Born, J. (2009). Hippocampus whispering in deep sleep to prefrontal cortex - for good memories? *Neuron*. 61(4), 496-8.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B. et Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism : An update, and eight principles of autistic perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 36(1), 27-43.
- Mountcastle, V.B. (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology*. 20(4), 408-434.
- Mountcastle, V.B. (1997). The columnar organisation of the neocortex. *Brain*. 120(4), 701-722.
- Mueller, S., Keeser, D., Samson, A.C., Kirsch, V., Blautzik, M.G., Grothe, M., Erat, O....Meindl, T. (2013). Convergent findings of altered functional and structural brain connectivity in individuals with high functioning autism: A multimodal MRI study. *PloS One*. 8(6).
- Murias, M., Webb, S.J., Greenson, J. et Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*. 62(3), 270-273.
- Nader, A.M., Courchesne, V., Dawson, M. et Soulières, I. (2014, sous presse). Does WISC-IV underestimate the intelligence of autistic children? *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Oliveras-Rentas, R.E., Kenworthy, L., Roberson, R.B., Martin, A. et Wallace, G.L. (2012). WISC-IV profile in high functioning autism spectrum disorders: Impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 42(5), 655-664.
- Oyane, N.M.F. et Bjorvatn, B. (2005). Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism and Asperger syndrome. *Autism*. 9(1), 83-94.
- Ozonoff, S., Pennington, B.F et Rogers, S.J. (1991). Executive dysfunction deficits in high-functioning autistic individuals : Relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 32(7), 1081-1105.

- Pagani, M., Manouilanko, I., Stone-Elander, S., Odh., R., Salmasso, D., Hatherly, R.,...Bejerot, S. (2012). Brief report : Alterations in cerebral blood flow as assessed by PET/CT in adults with autism spectrum disorders with normal IQ. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 42(2), 313-318.
- Perlis, M.L., Merica, H., Smith, M.T. et Giles, D.E. (2001). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*. 5(5), 365-376.
- Petsche, H., Muller-Paschinger, I.B., Pockberger, H., Prohaska, O., Rappelsberger, P. et Vollmer, R. (1978). Depth profiles of electrocortical activities and cortical architechtonics. Dans: Speckmann, E.J. et Elger, C. E. (1999). Introduction to the Neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. Dans E. Niedermeyer et F. Lopes Da Silva (dir.), *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications, and related Fields*. (4<sup>e</sup> éd.) (p. 15-27). Maryland: Williams & Wilkins.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C. LaMantia, A.S. McNamara, J.O. et Williams, S.M. (2003). Le sommeil et la veille. Dans *Neuroscience*. (2<sup>e</sup> éd.) (p. 659-685). Bruxelles : De Boek diffusion.
- Rasch, B. et Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*. 93(2), 681-776.
- Rechtschaffen, A. et Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects*. Los Angeles : Brain information service/Brain research institute, University of California.
- Richdale, A.L. et Schreck, K.A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders : Prevalence, nature & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Medicine Reviews*. 13(6), 403-411.
- Samson, F., Mottron, L., Soulière, I. et Zeffiro, T.A. (2012). Enhanced visual functioning in autism : An ALE meta-analysis. *Human Brain Mapping*. 33(7), 1553-1581.
- Shattuck, P.T., Seltzer, M.M., Greenberg, J.S., Orsmond, G.I., Bolt, D., Kring, S.,...Lord, C. (2007). Change in autism symptoms and maladaptative behaviors in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 37(9), 1735-1747.
- Scheuffgen, K., Happé, F., Anderson, M. et Frith, U. (2000). High "intelligence," low "IQ"? Speed of processing and measured IQ in children with autism. *Development and Psychopathology*. 12(1), 83-90.



- Silber, M.H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M.H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M.M.,...Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 3(2), 121-131.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. et Bazaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(4), 2065-2069.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E.B., Sahyoun, C.P., Strangman, G.E.,...Motttron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human Brain Mapping*. 30(12), 4082-4107.
- Speckmann, E.J. (1997). Generation of field potentials in the brain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 37(1 supp), 8-10.
- Speckmann, E.J. et Elger, C. E. (1999). Introduction to the Neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. Dans E. Niedermeyer et F. Lopes Da Silva (dir.), *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications, and related Fields*. (4<sup>e</sup> éd.) (p. 15-27). Maryland: Williams & Wilkins.
- Spence, S.J. et Schneider, M.T. (2009). The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research*. 65(6), 599-606.
- Steriade, M., Curro Dossi, R. et Nunez, A. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: Cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *The Journal of Neuroscience*. 11(10), 3200-3217.
- Steriade, M., McCormick, D.A. et Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *The Journal of Neuroscience*. 262(5134), 679-685.
- Stevenson, J.L. et Gernsbacher, M.A. (2013). Abstract spatial reasoning as an autistic strength. *PloS One*. 8(3), e59329.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Alanko, L., Appelberg, B. et Porkka-Heiskanen. (2003). Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry*. 16(3), 1-10.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B. et Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*. 50(2), 147-152.

- Timofeev., I., Contreras, D. et Steriade, M. (1996). Synaptic responsiveness of cortical and thalamic neurones during various phases of slow sleep oscillation in cat. *Journal of Physiology*. 494(1), 265-278.
- Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Hasegawa, N. et Someya, T. (2010). Reduced thalamic volume observed across different subgroups of autism spectrum disorders. *Psychiatry Research*. 184(3), 186-188.
- Travers, B.G., Bigler, E.D., Tromp D.P.M., Adluru, N., Froehlich, A.L., Ennis, C....Lainhart, J.E. (2014). Longitudinal processing speed impairments in males with autism and the effects of white matter microstructure. *Neuropsychologia*. 53(137-145).
- Tsatsanis, K.D., Rourke, B.P., Klin, A., Volkmar, F.R., Cicchetti, D. et Schultz, R.T. (2003). Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. *Biological Psychiatry*. 53(2), 121-129.
- Tucker, A.M., Dinges, D.F. et Van Dongen, H.P.A. (2007). Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *Journal of Sleep Research*. 16(12), 170-180.
- Van Kooten, I.A.J., Hof, P.R., Van Engeland, H., Steinbush, H.W.M., Patterson, P.H. et Schmitz, C. (2005). Autism: Neuropathology, alterations, of GABAergic system, and animal models. *International Review of Neurobiology*. 71, 1-26.
- Van Der Werf, Y.D., Altena, E., Schoonheim, M.M., Sanz-Arigita, E.J., Vis, J.D., De Rijke, W. et Van Someren, E.J. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*. 12(2), 122-123.
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Vis, J.C., Koene, T. et Van Someren, E.J. (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Progress in Brain Research*. 193, 245-255.
- Viola, A.U., Brandenberger, G., Toussaint, M., Bouhours, P., Macher, J.P. et Luthringer, R. (2002). Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers. *Clinical Neurophysiology*. 113(3), 429-434.
- Wallace, G.L., Anderson, M. et Happé, F. (2009). Brief report : Information processing speed is intact in autism but not correlated with measured intelligence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 39(5), 809-814.

- Wamsley, E.J., Shinn, A.K., Tucker, M.A., Ono, K.E., McKinley, S.K., Ely, A.V....Manoach, D.S. (2013). The effects of Eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: A randomized placebo-controlled trial. *Sleep*. 36(9), 1369-1376.
- Whitaker-Azmitia, P.M. (2001). Serotonin and brain development : Role in human developmental diseases. *Brain research Bulletin*. 56(5),479-485.